

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

ZUR PROBLEMATIK DER JODAVIDEN SCHILDDRÜSE
OHNE HYPERPLASIE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gertrud Bergmann
aus Hilden/Rheinland

Würzburg 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Referent: Professor Dr. med. K. W. Schneider

Korreferent: Professor Dr. med. E. Wollheim

Tag der mündlichen Prüfung:

Promotion 23. Juni 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

I. EINLEITUNG

A. DIE STELLUNG DER SCHILDDRÜSE IM ENDOKRINEN SYSTEM

Als wichtiges Funktionsglied des endokrinen Systems greift die Schilddrüse regulierend in die Stoffwechselfvorgänge des Körpers ein. Bei angeborenem Fehlen des Organs wird das normale geistige und körperliche Wachstum behindert. Nach totaler Strumektomie, bei kongenitaler Aplasie und bei Unterfunktion der Drüse wird der Körperstoffwechsel verlangsamt, bei Überfunktion beschleunigt. Das Organ ist Glied eines Regulationskreises, in dem Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen innersekretorischen Drüsen, deren zentralen Steuerungsorganen, dem Hypothalamus und der Hypophyse, und dem vegetativen Nervensystem und der Peripherie bestehen.

Geschichtlich interessant ist, daß schon im 19. Jahrhundert der Morbus Basedow als nervöse Störung galt, so faßte ihn CHARCOT als Sympathicusneurose auf. Um 1886 wurde diese Theorie durch die Arbeiten von MOEBIUS abgelöst. Er entwickelte die thyreogene Theorie, welche die Schilddrüse als alleinige Ursache für die Entstehung der Überfunktion verantwortlich macht. 1915 gelang KENDALL die kristalline Reindarstellung des Thyroxin, womit eine neue Basis für weitere Forschungsarbeiten über Chemie und Physiologie der Schilddrüse und ihrer Sekretionsprodukte geschaffen wurde. Nachdem auch das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens gefunden worden war, wurde die gesamte Regulation der Thyreoidea auf einen Rückkopplungsmechanismus zwischen Schilddrüse, Bluthormonspiegel und Hypophysenvorderlappen zurückgeführt.

Modellvorstellung über die Stellung der Schilddrüse im
endokrinen System

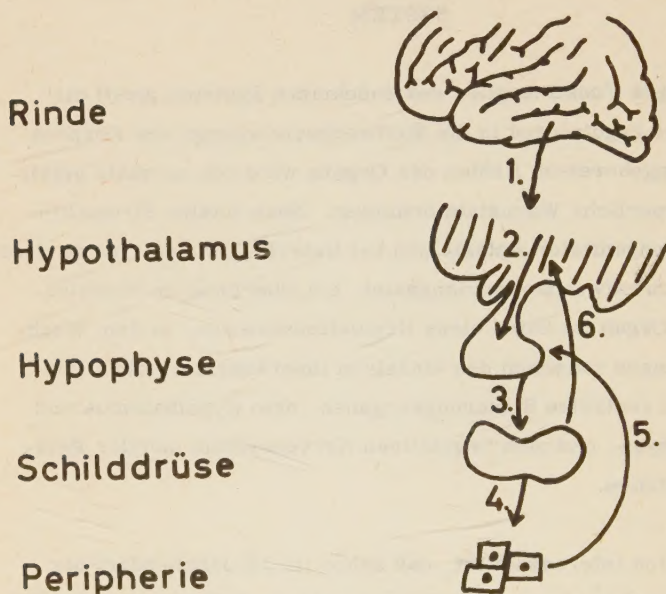


Abb. I

1. Einwirkungen und Reize, die die Psyche beeinflussen, werden im Zwischenhirn verarbeitet, von dort gehen Impulse zum Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen,
2. Hormonanreicherung im Hypothalamus bestimmt die Ausschüttung von Thyreotropin durch die Hypophyse,
3. Thyreotropin reguliert die Hormonproduktion der Schilddrüse,
4. die Hormone gelangen in die Peripherie,
5. Impulse von der Peripherie, unbekannt ob humoral oder nerval, gelangen zum Hypothalamus und zur Hypophyse,
6. bei Schilddrüsendysfunktion kommt es zur Rückwirkung auf die Psyche (Angst, Tremor, Sinnestäuschung).

Grundlage dieser Theorie ist ein kybernetischer Rückkopplungsmechanismus, der darin besteht, daß die Hypophyse bei gesunkenem Hormonblutspiegel Thyreotropin ins Blut ausschüttet und so die Schilddrüse zur Sekretion anregt und den Thyroxingehalt des Blutes normalisiert. Bei erhöhtem Serumhormonspiegel wird der Hypophysenvorderlappen gebremst und die Thyreotropin- und Thyroxinsynthese eingeschränkt.

Gegen diese Theorie werden die Befunde von CHAIKOFF und GOLDBERG angeführt, welche nach Senkung des Thyroxinspiegels mit Dinitrophenol keine verstärkte Ausschüttung von Thyreotropin erreichen konnten. Die Autoren verglichen die basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens bei thyreoidektomierten Ratten mit solchen, die Dinitrophenol injiziert bekommen hatten. Beide Versuchsreihen zeigten die gleiche Senkung des Hormonblutspiegels. Eine Hyperplasie der Basophilen im Hypophysenvorderlappen trat jedoch nur bei den schilddrüsenlosen Tieren auf. Hieraus folgerten CHAIKOFF und GOLDBERG, daß der Hormonblutspiegel nicht der einzige Faktor sein kann, der die Produktion des Thyreotropins bestimmt.

Die Autoren denken an einen "metabolic factor", der im Hypothalamus einen Vermittler haben soll. KLEIN versteht unter diesem zusätzlichen Faktor eine bestimmte Stoffwechselsituation in der Peripherie, die Einfluß auf die Schilddrüsenhormonproduktion haben soll.

Zahlreiche Autoren weisen heute neben dem humoralen auf einen nervösen Steuerungsmechanismus.

STÖHR hat in der Schilddrüse einen Plexus markloser Fasern darstellen können, die er mit Halsganglien des Sympathicus und den Kehlkopfästen des Vagus in Verbindung bringt.

Aus Versuchen von STURM, WERNITZ und GREER läßt sich auf einen Zusammenhang zwischen vegetativem Nervensystem, dessen Sympathicuszentrum im Hypothalamus liegt, und Hypophysen- bzw.

Schilddrüsenfunktion schließen. STURM und WERNITZ injizierten Ratten Jod-131 in die Bauchhaut und fanden das Isotop 48 Stunden später im Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen in größeren Mengen vorhanden. Nach Hypophysektomie trat keine Jodanreicherung in diesen Gebieten auf.

GREER setzte Koagulationsherde im Hypothalamus und verhinderte damit trotz Propylthiouracilgabe das Wachstum der Schilddrüsenfollikel.

GRAB nimmt an, daß das Sympathicussystem im Hypothalamus direkt durch Thyroxin sensibilisiert wird. Allgemein bekannt ist soviel, daß durch Thyroxin eine Sensibilisierung für die Adrenalinwirkung im Organismus verursacht wird (KUSCHKE).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der extrathyreoidale Steuerungsmechanismus noch weitgehend ungeklärt ist. Es bleibt zu untersuchen, ob und in welchem Ausmaß folgende Faktoren die Regulation der hypophysären und thyreogenen Hormonausschüttung beeinflussen und bestimmen:

1. Ein Rückkopplungsmechanismus zwischen Hormonblutspiegel und Hypophyse.
2. Unbekannte Überträgerstoffe, die durch Hormonwirkung in der Peripherie entstehen (GOLDBERG).
3. Das vegetative Nervensystem.

Biosynthese des Thyroxin

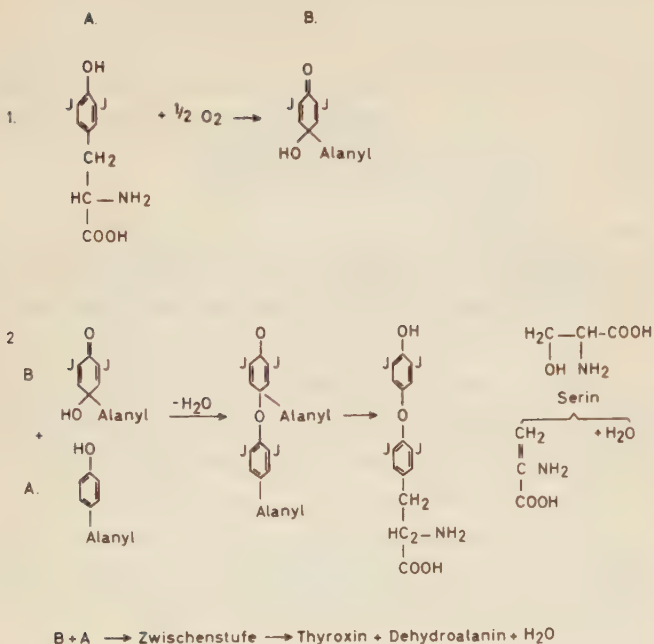


Abb. II

1. Ein Molekül Dijodtyrosin lagert Sauerstoff an, die Doppelbindungen lagern sich um, und es entsteht ein "Chinol"-artiges erstes Oxydationsprodukt von Dijodtyrosin.
2. Dieses reaktionsfähige Zwischenprodukt B verknüpft sich mit einem zweiten Molekül Dijodtyrosin A. An der Vereinigungsstelle wird H_2O abgespalten, und Sauerstoff bildet die Brücke. 2 Wasserstoffe des Alanylrestes besetzen die freien Wertigkeiten am Molekül B, so daß Dehydroalanin aus der Reaktion hervorgeht. Seine Entstehung ist nachgewiesen und die Formulierung dadurch bewiesen.

Übernommen von GRAB, W ; 1959. Vgl. Literaturverzeichnis.

B. DER INTRATHYREOIDALE UND PERIPHERE JOD- UND HORMONSTOFFWECHSEL

Über den intrathyreoidalen Jodstoffwechsel hat man schon genauere Kenntnisse.

Er wird nach KLEIN in vier Phasen eingeteilt:

1. Phase, Jodination:

Das Jodid wird aus Trinkwasser, Proteinen und Lipiden nach Resorption aus dem Magen in der Schilddrüse aufgenommen. Der tägliche Jodbedarf beträgt 100 - 200 gamma. Auf Grund der Fermentwirkung der Jodinase wird Jod entgegen einem Konzentrationsgefälle in hundertfach höherer Konzentration als im Blut im Schilddrüsenparenchym angereichert. Das Parenchym besteht aus Epithelbläschen, den Follikeln, die von Kapsillaren und Nerven umgeben sind. Das Epithel ist stets einschichtig und je nach Funktionszustand der Drüse prismatisch (Sekretionszustand) oder kubisch (Ruhezustand).

2. Phase, Jodisation:

Die Fermente Perjodase und Cytochromoxydase oxydieren das aufgenommene Jodid zu molekularem Jod. Dieses verbindet sich durch eine Substitutionsreaktion in 3. und 5. Position mit dem Phenolring der Aminosäure Tyrosin (Abb. 2). Nach GRAB und WALLRAFF findet dieser Vorgang in der Epithelzelle statt.

3. Phase, Kondensation:

In dieser Phase verbinden sich zwei Moleküle Tyrosin unter Alaninabspaltung in Form einer ätherartigen Kopplung zu Thyroxin, Trijodthyronin und Dijodthyronin, je nach Stand der Jodisation der einzelnen Moleküle (Abb. 2 und 3).

Diese organischen Verbindungen werden zunächst vom Epithel in die Follikellumina abgesondert. Durch Wasserentzug wird das Sekret zu festem, glasigen Kolloid, dem Speichersekret. Die Hormone liegen dort in einer Jodthyreoglobulinverbindung vor, und zwar in folgender Verteilung: Thyroxin 26-41 %, Trijodthyronin 3-14 %, Dijodthyronin 1-2 %.

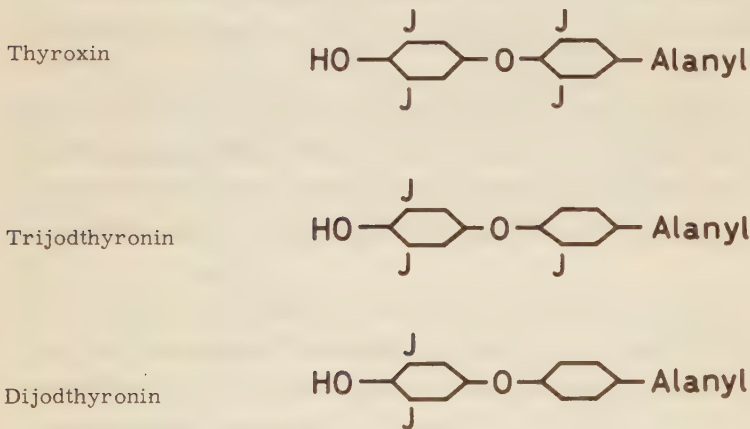


Abb. III

4. Phase, Inkretionsphase:

Auf Grund der Fermentwirkung der Kateptase und eines hyaluronidase-ähnlichen Enzyms wird bei Bedarf der Peripherie das Kolloid verflüssigt. Es erfolgt die hydrolytische Abspaltung aus dem Jodthyreoglobulinverband. Die Hormone Thyroxin und Trijodthyronin werden vom Epithel aufgesaugt und an den basalen Zellenden als freie Aminosäuren in die Blutkapillaren abgegeben.

Der Transport der Hormone im Blut erfolgt durch Eiweißkörper,

mit denen sie eine reversible Bindung eingehen. Elektrophoretisch haben HORST und RÖSLER nachgewiesen, daß es sich hauptsächlich um die Globuline der Inter-alpha-Fraktion, weniger um Albumine handelt.

Nach TANAKA und STARR soll die Inter-alpha-Fraktion nur eine ganz bestimmte Bindungsfähigkeit von etwa 19 gamma % Hormonjod haben. Wird diese überschritten, so verteilt sich Thyroxin besonders auf die Albumine, geringer auf das übrige Eiweißspektrum, Trijodthyronin auf die Beta- und Gammaglobuline.

1962 haben INGBAR und FREINKEL neben dem bekannten Thyroxin-bindenden Globulin (TBG) im Elektrophoresediagramm eine weitere Thyroxin-bindende Fraktion beschrieben, die dem Praealbumin entspricht (TBPA = Thyroxin-bindendes-Praealbumin).

Ein Teil der Hormone wird, ohne ihre spezifische Wirkung entfaltet zu haben, in der Leber an Glucuronsäure gekoppelt und mit der Galle in den Darm ausgeschieden. Der andere Teil gelangt über den Blutweg in die Peripherie. Er hat seinen Angriffspunkt in den Mitochondrien der Zellen (OBERDISSE 1936, MARTIUS 1951).

MARTIUS und HESS fanden, daß Thyroxin die Energieübertragung von der Atmungskette auf Adenosindiphosphat in den Mitochondrien entkoppelt und damit die Konzentration von energiereichem Adenosintriphosphat verzögert.

Die Autoren verglichen die Phosphorylierungsraten von Lebermitochondrien normaler Ratten mit solchen von Tieren, denen man vor dem Versuch Thyroxin gespritzt hatte. Die Veresterungsrate von Phosphor-32 sank nach Thyroxinbehandlung deutlich ab. In vivo war die Wirkung auf die Phosphorylierung an der Steigerung des Grundumsatzes zu erkennen.

Den biochemischen Vorgang, in den das Schilddrüsenhormon ein-

greift, stellt man sich ungefähr folgendermaßen vor:

In den Mitochondrien liegen die Fermentsysteme, die für den Ablauf der Atmungskette verantwortlich sind, neben denjenigen der oxydativen Phosphorylierung. Der letzte Schritt der Atmungskette besteht darin, daß Wasserstoff auf das Warburg'sche Atmungsferment übertragen wird. Dieses reagiert mit dem Sauerstoff, der in den Mitochondrien gespeichert ist. Es erfolgt die Verbrennung zu Wasser, wobei Energie frei wird ($H_2 + 1/2 O_2 = H_2O + 34 \text{ kcal}$). Diese Energie wird zur Bildung von Adenosintriphosphat aus Adenosindiphosphat verwandt. Das Schilddrüsenhormon entkoppelt diesen letzten Schritt, so daß die Energie in der Zelle als Wärme freigesetzt wird und nicht zur Synthese von Enzymen verwendet werden kann. Für den Gesamtorganismus liegt darin eine Verminderung der energetischen Ausbeute der Atmung (GRAB, KARLSON, LEUTHARDT).

Bei Versuchen an Mitochondrien fiel MARTIUS auf, daß eine Latenzzeit verging, bis der Grundumsatz anstieg und die Phosphorylierungsrate sank. Dies erklärt MARTIUS mit der Hypothese, daß sich Thyroxin erst langsam in der Zelle anreichert und verteilt, entsprechend einem Verteilungskoeffizienten zwischen Mitochondrien und Zellplasma.

Eine sofortige Grundumsatzsteigerung hingegen gelang THIBAULT und PITT-RIVERS bei Ratten nach Gaben von Acetessigsäure-Analogen, der Tetrajodthyreoessigsäure und der Trijodthyreoessigsäure. Da diese Essigsäurederivate bei Ratten, die mit Thyroxin vorbehandelt waren, kropfverhütend wirkten und zudem bei thyreidektomierten Vögeln das Thyroxin ersetzten, schlossen die Autoren, daß diese Verbindungen im Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone eine Rolle spielen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Thyroxin den Gesamtstoffwechsel steigert. Es bleibt zu klären, ob Thyroxin direkt als Kataly-

sator in die Zellvorgänge eingreift oder nur indirekt über Zwischenprodukte. Bekannt ist, daß bei Thyroxinüberangebot die Oxydationsvorgänge die Phosphorylierungsvorgänge in der Zelle überwiegen.

C. DIE FOLGEN DER HORMONWIRKUNG AUF DEN ORGANISMUS

Grundumsatz

Ein Maß für die Schilddrüsenhormonwirkung ist nach den Beobachtungen von MARTIUS der Sauerstoffverbrauch des Organismus, meßbar im Grundumsatz. Da Thyroxinüberangebot zur Entkoppelung von Atmung und Phosphorylierung führt und damit zu einem Energieverlust für die Zelle, wird der Organismus bestrebt sein, diesen Energieverlust durch vermehrte Verbrennungsvorgänge auszugleichen. Um die notwendige Konzentration von Energiespeichern (Adenosintriphosphat) in den Geweben zu erhalten, wird eine größere Menge Substrat oxydiert und so eine Steigerung der Atmung und des Stoffwechsels erfolgen. Der erhöhte Grundumsatz bei Hyperthyreose ist also als Anpassungsreaktion der Zelle an eine veränderte Energieausbeute zu verstehen.

Wirkung auf Kreislauf und Herz

Alle Kreislaufgrößen sind bei erhöhtem Thyroxinangebot verändert. Das Herminutenvolumen steigt auf das Zwei- bis Vierfache der Norm, die rasch zirkulierende, aktive Blutmenge nimmt zu, die Strömungsgeschwindigkeit ist bis zu dreifach beschleunigt, für die letztere kann die Kreislaufzeit als Maß angesehen werden.

Am Herzen kommt es durch den bestehenden Sympathicotonus zur Frequenzsteigerung, da auch seine ganglionären Strukturen für

Adrenalin sensibilisiert werden (GRAB). Außerdem fordert das vermehrte Volumen eine größere Leistung bei durch allgemeine Glykogenolyse herabgesetztem Glykogenvorrat des Herzmuskels.

Wirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem

Überlebende Organe werden durch Thyroxin für Adrenalin sensibilisiert. Nach GRAB sollen schon Thyroxinverdünnungen, die kaum stoffwechselsteigernd wirken, die Erregbarkeit des Sympathicussystems erhöhen. Nach HOFF boten Patienten mit hoher Thyroxinausschüttung Kennzeichen einer "ergotropen Sympathicotonie". Daß die Schilddrüsenhormone auch auf die Zentrale des Sympathicus im Hypothalamus wirken, zeigen die Versuche von STURM.

Wirkung auf die Leber

Ein erhöhtes Thyroxinangebot belastet die Leber. Die allgemein erhöhte Stoffwechsellage fordert von diesem Organ eine größere Leistung. Infolge einer gesteigerten Glykogenolyse tritt eine Glykogenverarmung hinzu. Neben der Regulation des Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels greift die Leber auch in den Thyroxinstoffwechsel ein. Sie paart die Hormone an Glucuronsäure und macht sie ausscheidungsfähig, sie dejodiert Thyroxin zu Trijodthyronin und steigert somit die Hormonwirksamkeit.

Wirkung auf das Cholesterin

Der Cholesterinregulationsmechanismus ist noch weitgehend ungeklärt.

SCHALLY (1935) beobachtete eine Senkung des Cholesterinspiegels bei Basedow-Kranken.

PEZOLD (1963) fand nach Gabe von Schilddrüsenhormonen bei Tieren, die vorher mit Cholesterin gefüttert worden waren, eine Ver-

minderung der Serumlipotide und eine Abnahme der Leberverfettung.

Wirkung auf das Blut

Nach LABHART und anderen Autoren besteht bei Schilddrüsensdysfunktion eine relative Lymphozytose, was mit der Hyperplasie des lymphatischen Apparates und des Thymus zusammenhängt. Die Albumine werden durch Thyroxinangebot gesenkt (GRAB), wobei nicht geklärt ist, ob vermehrter Abbau oder verminderte Synthese dafür verantwortlich sind.

Wirkung auf die Muskulatur

Die Wirkung auf die Muskulatur tritt in einer Adynamie klinisch in Erscheinung und ist durch den Abbau des Glykogenvorrates im Rahmen einer allgemeinen Glykogenolyse bei hohem Thyroxin-gehalt des Blutes zu erklären. Daneben findet sich eine Störung im Kreatininstoffwechsel.

Ganz allgemein sind also die Folgen eines Überangebots an Schilddrüsenhormon aus einer Steigerung des Stoffwechsels zu verstehen.

II. PROBLEM

Mit der Einführung des Radiojodtestes in Deutschland tauchte das Problem der jodaviden Schilddrüse auf.

HORST prägte den Namen Hyperthyreoid, BILLION und KÜHNE sprachen von kompensierter Hyperplasie, GAUWERKY von Hyperaviden.

Charakteristisch für diesen Funktionszustand der Drüse ist ihre sehr rasche und hohe Aufnahme von Jod-131, ein plateauähnlicher Verlauf der Jodspeicherungskurve über 48 Stunden hinaus und normale Jod-131-Plasmaaktivität.

Die Beziehung der jodaviden Schilddrüse zu den anderen Schilddrüsenfunktionsgruppen, den Euthyreosen, Hyperthyreosen und Hypothyreosen ist noch nicht geklärt. Viele Autoren zählen sie mehr zu den Euthyreosen (KLEIN, GAUWERKY, BÖRNER), andere räumen ihr eine Zwischenstellung ein (HENNIG).

Praktische Bedeutung haben Patienten mit Jodavidität vor allem deswegen erlangt, weil sie Gefahr laufen, als Hyperthyreosen verkannt und thyreostatisch behandelt zu werden. Sie bieten nämlich vegetative Stigmata, die die Abgrenzung zur Hyperthyreose bei flüchtiger Untersuchung oft erschweren. Eine thyreostatische Behandlung würde aber eine Strumenentwicklung begünstigen.

Zahlreiche Autoren haben sich deshalb darum bemüht, durch Kombination von klinischen Daten mit Radiojodtest- und Laborergebnissen beide Formen der Schilddrüsenveränderungen klar abzugrenzen; KLEIN, HENNIG, BÖRNER, BERNDT, MANTHEY, KÜHNE.

Über die Ätiologie der jodaviden Schilddrüse ist ebensowenig Genaueres bekannt wie über die der Hyperthyreose.

HENNIG und FREYSCHMIDT betonen den Zusammenhang zwischen Jodavidität und vegetativer Labilität, REINWEIN und KLEIN denken

an eine mögliche Synthesehemmung von Schilddrüsenhormonen. BANSI spricht von zahlreichen möglichen Fehlreaktionen auf dem Weg von der Jodaufnahme bis zur Steuerung zahlreicher Stoffwechselvorgänge mittels der Schilddrüsenhormone.

Die Autoren der endemischen Kropfgebiete sehen die Ursache der Jodavidität im Jodmangel (VETTER, FELLINGER, MERTZ, EICHHORN). MERTZ bemerkt, daß Patienten ohne Schilddrüsenvergrößerung praktisch ebenso hoch radioaktives Jod speichern wie die Strumenträger. Er sieht darin einen Beweis dafür, daß in Gebieten mit exogenem Jodmangel die vermehrte Jodaufnahme auch der Gesunden als Anpassungsvorgang aufzufassen ist.

Diese Patienten ohne Schilddrüsenvergrößerung und mit geringem Jodsog der Drüse fielen uns beim Radiojodtest auf. Sie zeigten eine rasche und hohe Jodaufnahme innerhalb der ersten Stunden, aber normale Plasmawerte von organischem Jod nach 48 Stunden. Wir möchten sie jodavide Schilddrüsen ohne Hyperplasie nennen. Sie werden in der Literatur sowohl von Autoren der Endemiegebiete (MERTZ, BÖRNER) als auch von Autoren der Nichtendemiegebiete beobachtet (HENNIG, GAUWERKY, BERNDT...).

Im Untersuchungsgut von HENNIG zeigten 37 % keine Struma, bei DEGE und BERNDT waren es 13 %, GAUWERKY fand sie bei seinen Patienten sogar häufiger als die Strumen.

Die Autoren gliedern sie jeweils in die Gruppe der jodaviden Strumen mit ein.

Da Würzburg endemisches Kropfgebiet ist (PFLÜGER, WILLER) und die Strumen ein größeres Problem darstellen als die Hyperthyreosen, schien es uns angebracht, bei unseren Beobachtungen jodavide Strumen und jodavide Schilddrüsen ohne Hyperplasie gesondert einzuordnen. Es interessierte uns nämlich, ob und inwiefern sie sich von den Euthyreosen oder den Strumen unterscheiden oder ob sie eine Übergangsstufe zwischen beiden darstellen. In Hinblick auf die Strumenprophylaxe könnte diese Klärung von Bedeutung sein.

III. METHODIK

Für die Radiojodteste verwendeten wir als Indikator Jod-131 in Form von Natrium-Jodid, das sich im Organismus genauso verhält wie Jod-127. Die Dosierung betrug 20-30 Mikro-Curie. Zur Impulsmessung über der Schilddrüse diente eine bleiabgeschirmte Scintillationssonde mit Kollimator, durch einen Visierstab wurde eine konstante Meßgeometrie ermöglicht. Die Radioaktivität der Serum- und Urinproben maßen wir durch Scintillationszähler mit Bohrlochkristall.

Die Untersuchung am Patienten begann mit der Verabreichung einer Dosis von 20-30 Mikro-Curie Jod-131 als wäßrige Natriumjodidlösung peroral. Die erste Messung über der Schilddrüse erfolgte nach zwei Stunden. Als Ergebnis zeigte das Meßgerät Impulse pro Minute an. In den nächsten 3-4 Tagen wurden ungefähr 10 Meßwerte ermittelt und der Verlauf der Jod-131-Aktivitätskonzentration in der Schilddrüse graphisch dargestellt.

Der Urin wurde in Abständen von 3-4 Stunden gesammelt, an den folgenden Tagen in größeren Abständen, so daß sich ebenfalls wieder ungefähr 10 Meßwerte ergaben.

Blutproben entnahmen wir nach 24, 48, 72 und 96 Stunden. Es interessierte uns vor allem das organische Jod (Hormonjod). Es errechnet sich aus der Differenz von gesamtem und anorganischem Jod. Seine Bestimmung erfolgt im Serum. Zur Messung des Gesamtjods wurden nach Zentrifugieren 2 ccm Serum abpipettiert und im Scintillationszähler 10 Minuten lang gemessen. Auch hier werden die Ergebnisse in Impulsen pro Minute angegeben. Die Bestimmung des anorganischen Jods geschah durch Enteiweißung mit Trichloressigsäure. 4 ccm Serum wurden mit 4 ccm 20% Trichloressigsäure verdünnt, erneut zentrifugiert und 2 ccm des enteweißten Serums ins

Meßröhrchen abpipettiert.

Bei der Aktivitätsmessung ist der Leerwert, d. h. die Höhe der Umgebungsstrahlung, zu berücksichtigen.

Bei der Radiojoddiagnostik der Schilddrüse könnten nur dann absolute Umsatzwerte angegeben werden, wenn man gleichzeitig die einzelnen Blutfraktionen im Serum chemisch bestimmen würde.

Im allgemeinen gibt man jedoch Relativwerte bezogen auf die verabreichte Indikator-dosis an. Aus diesem Grund ist es nötig, bei jeder Aktivitätsbestimmung die Impulswerte einer verdünnten Standardlösung mitzubestimmen.

Der Standard für die Schilddrüsenoberflächenmessung besteht aus 2 ml Stammlösung, aufgefüllt mit Natriumjodidlösung. Seine Messung wird unter den gleichen geometrischen Bedingungen wie die Schilddrüsenmessung vorgenommen.

Der Wert der verabfolgten Indikator-dosis, auf den die gemessene Schilddrüsenaktivität zu irgendeinem Zeitpunkt zu beziehen ist, ergibt sich aus dem Produkt der Impulswerte vom Schilddrüsenstandard, berechnet auf 1 ccm Lösung, und dem Volumen der verabreichten Indikatorlösung.

Die Jodspeicherung der Schilddrüse nach der Zeit t wird als prozentualer Anteil der verabreichten Indikatorstammlösung ausgedrückt (Normalwerte 10-60 %).

Serum- und Urinaktivitäten werden in einem Bohrlochscintillationszähler gemessen und fordern einen eigenen Standard. Zu seiner Herstellung wird 1 ml Stammlösung 1 : 1000 verdünnt und 2 ml davon in ein Probenröhrchen pipettiert. Die Impulszahl der verabreichten Indikatorstammlösung erhält man aus dem Produkt der Impulse des unverdünnten Standards und der Menge der verabreichten Indikatorstammlösung.

Die im Blut und im Urin vorhandene Aktivität ergibt sich als prozentualer Anteil der verabreichten Indikator-dosis, umgerechnet auf 1 Liter Serum unter Berücksichtigung des Leerwertes.

Normalwerte: Urin 20-30 %
org. Serumjod-131: 0,05-0,4 %.

Verfolgt man nun das zeitliche Verhalten der bisher besprochenen Meßwerte, dann findet man ganz bestimmte charakteristische Kurvenformen (Abb. IV).

Die Zeitaktivitätskurve der Schilddrüse läßt einen ansteigenden und einen abfallenden Schenkel erkennen, wobei der Wendepunkt mit der Maximalamplitude unter normalen Verhältnissen etwa zwischen 24 und 48 Stunden nach der Indikatorapplikation eintritt. Man hat dabei den Eindruck, daß der Kurvenverlauf sich durch Exponentialfunktionen beschreiben lassen müßte, und zwar durch eine exponentielle Anstiegs- und Abfallsfunktion, die sich beide überlagern. Unter der Annahme, daß die Schilddrüse zunächst nur radioaktives Jod aufnimmt, aber keines abgibt, ist eine exponentiell ansteigende Kurve zu erwarten, die sich asymptotisch einem Grenzwert nähert. Formelmäßig läßt sich diese Kurve folgendermaßen beschreiben:

$$U_t = U_{\infty} (1 - e^{-kt})$$

Es bedeuten:

U_t = Radioaktivitätsgehalt der Schilddrüse zur Zeit t , ausgedrückt in Prozenten der verabfolgten Dosis.

U_{∞} = der Grenzwert, dem sich die Kurve bei fehlender Jodabgabe (in Form des Hormonjods) asymptotisch nähert,

t = Zeit,

k = eine Exponentialkonstante, die in dem vorliegenden Fall Ausdruck der Jodaufnahmegeschwindigkeit durch die Schilddrüse ist. Wir möchten sie als k_a bezeichnen.

Zur Ermittlung der Exponentialkonstanten k_a nehmen wir zunächst folgende Umformung vor:

$$\begin{aligned} U_t &= U_{\infty} - U_{\infty} e^{-k_a t} \\ U_{\infty} - U_t &= U_{\infty} e^{-k_a t} \end{aligned}$$

In dieser letzten Form haben wir auf der linken Seite die Differenz U_{∞} minus U_t , während auf der rechten Seite die Exponentialkonstante k_a in unveränderter Form enthalten ist.

Die Werte U_t sind die von uns gemessenen Aktivitätswerte über der Schilddrüse. Der Wert U_{∞} kann nicht gemessen, sondern muß rechnerisch ermittelt werden. Hierzu nimmt man an, daß die Jodabgabe durch die Schilddrüse als Hormonjod bereits zum Zeitpunkt 0 beginnt. Man extrapoliert daher den abfallenden Schenkel der Schilddrüsenkurve auf den Abszissenwert $t = 0$ und setzt den Ordinatenwert am Schnittpunkt der extrapolierten Kurve mit der Abszisse $t = 0$ für den Wert $U = \infty$ ein.

Diesem Verfahren haftet ein gewisser Fehler an, da zwischen Jodaufnahme, Hormonsynthese und Hormonabgabe ein gewisser Zeitverzug entsteht, der nicht exakt zu ermitteln ist. Theoretisch müßte der abfallende Schenkel auf den Zeitpunkt zurückextrapoliert werden, an dem die ersten radioaktiven Thyroxinmoleküle an die Zirkulation abgegeben werden. Das dürfte etwa der Zeitpunkt 8 Stunden nach Indikatorapplikation sein. Man bildet nun entsprechend der letzten Umformung der Exponentialfunktion die Differenz U_{∞} minus U_t und trägt diese Werte auf Semilogarithmanpapier auf. Man erhält dann eine abfallende Gerade.

Ihre Funktion ist, wie aus der Umformung der Gleichung zu ersehen ist:

$$U_{\infty} - U_t = U_{\infty} e^{-k_a t}$$

Dann bestimmt man die Halbwertszeit dieser abfallenden Kurve, indem man die Zeitspanne ausmißt, die die Kurve benötigt, um von irgendeinem Punkt des Ordinatenwertes auf die Hälfte dieses Wertes abzufallen. Diese Zeit bezeichnen wir als HWZ_a . Halbwertszeit und Exponentialkonstante einer Exponentialfunktion hängen folgendermaßen zusammen:

$$HWZ_a = \frac{\ln 2}{k_a}$$

$$k_a = \frac{\ln 2}{HWZ_a}$$

In gleicher Weise wird der abfallende Schenkel semilogarithmisch aufgezeichnet, seine Halbwertszeit, die wir als HWZ_e bezeichnen möchten, ausgemessen und die Exponentialkonstante der abfallenden Funktion k_e in gleicher Weise errechnet wie für k_a beschrieben.

k_a gibt uns demnach Auskunft über die Jodaufnahmegeschwindigkeit der Schilddrüse, während k_e eine Information über die Geschwindigkeit der Hormonabgabe vermittelt.

Der zeitliche Aktivitätsverlauf in der organischen Jodfraktion des Serum nimmt einen ähnlichen Verlauf. Auch hier kann man einen ansteigenden und abfallenden Schenkel der Zeitaktivitätskurve unterscheiden. Ihr liegen ebenfalls je eine ansteigende und eine abfallende Exponentialfunktion zugrunde, deren Exponentialkonstante man errechnen kann. Die Exponentialkonstante des ansteigenden Schenkels der organischen Serumaktivitätskurve ist ein Maß für die Hormonabgabe durch die Schilddrüse, während die Exponentialkonstante des abfallenden Schenkels Auskunft über den Hormonabbau zu geben vermag.

Wenn man die, bis zu jedem beliebigen Zeitpunkt t insgesamt im Urin ausgeschiedene Radiojodaktivität kurvenmäßig aufzeichnet,

dann erhält man eine ansteigende Kurve, die dem ansteigenden Schenkel der Schilddrüsenkurve ähnelt und asymptotisch dem Wert 100 % zustrebt. Theoretisch folgt sie der Formel:

$$Q_{ut} = Q_{u\infty} (1 - e^{-k_{ut}t})$$

Ihre Exponentialkonstante kann in gleicher Weise ermittelt werden.

Als Kritik einer derartigen Auswertung, wie sie eben beschrieben wurde, ist anzuführen, daß die Formeln aus einer vereinfachenden Modellvorstellung abgeleitet wurden, die wie jedes Modell im biologischen Bereich den wirklichen Verhältnissen nur möglichst nahe kommen, aber nicht mit ihnen identisch werden können. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß der Zeitverzug zwischen Jodaufnahme und Hormonabgabe vernachlässigt wurde. Weiterhin ist zu erwähnen, daß die Kurvenverläufe durch die Reutilisation des radioaktiven Jods, das bei Abbau des Hormonmoleküls frei wird, beeinflußt werden können.

Trotz dieser Mängel ist zu erwarten, daß Abweichungen der Schilddrüsenfunktion in den Auswertungsergebnissen zum Ausdruck kommen. Es ist nicht Aufgabe dieser Arbeit, die Wertigkeit des Auswerteverfahrens zu prüfen. Die Auswertungsergebnisse dienen ebenso wie die anderen Informationen nur als Hilfsmittel zur Bearbeitung und Klärung der eingangs beschriebenen Problemstellung. (Abb. IV)

Jodaufnahme-Kurve einer euthyreoten Schilddrüse

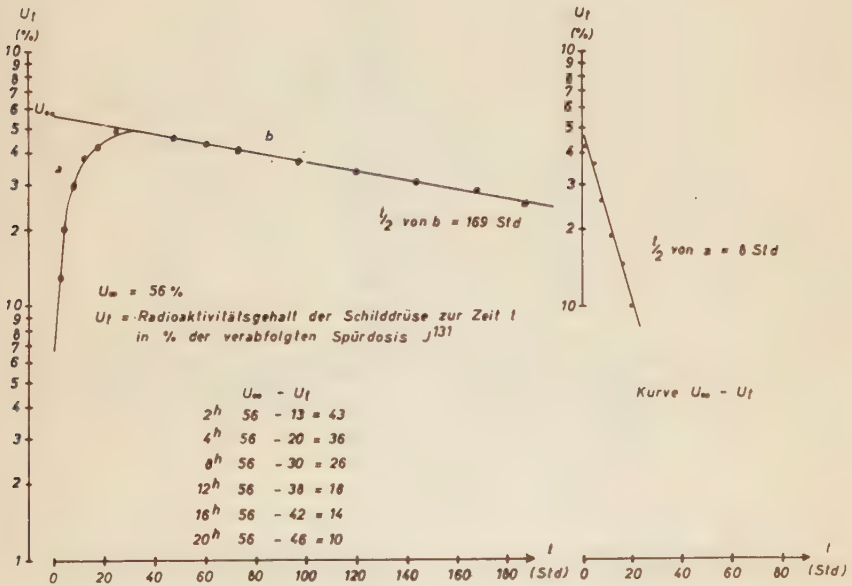


Abb. IV a₁

Berechnung der Halbwertszeit der Aufnahme und Abgabe
von Jod¹³¹ durch die Schilddrüse

Urinausscheidung eines Patienten mit euthyreoter
Schilddrüse

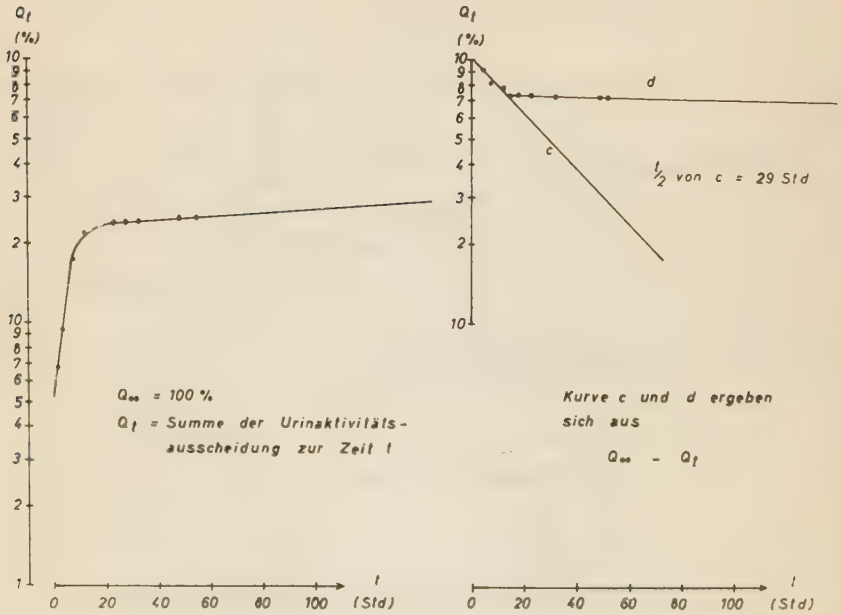


Abb. IV a₂

Berechnung der Halbwertszeit aus der Kurve mit hoher
Eliminationskonstante

Jodaufnahme-Kurve einer hyperthyreoten Schilddrüse

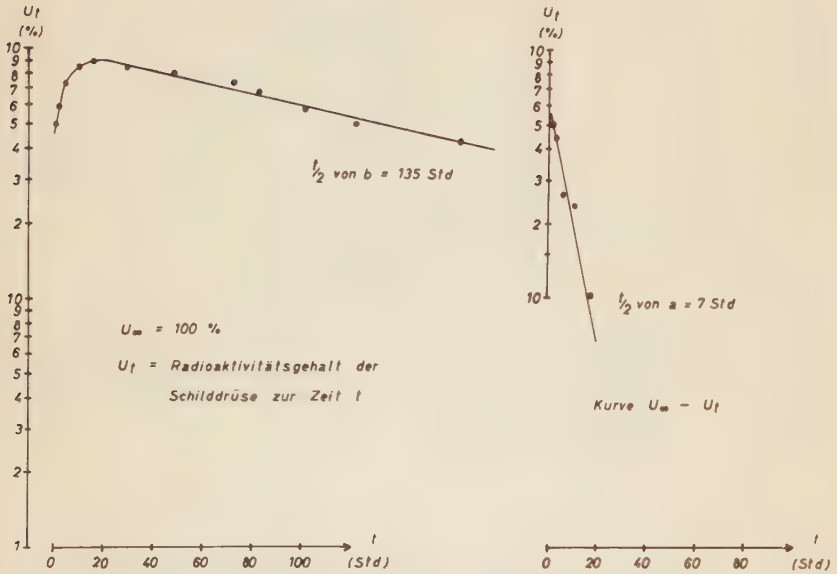


Abb. IV b₁

Berechnung der Halbwertszeit der Aufnahme und Abgabe von
 Jod^{131} durch die Schilddrüse

Urinausscheidungskurve eines Patienten mit hyperthyreoter Schilddrüse

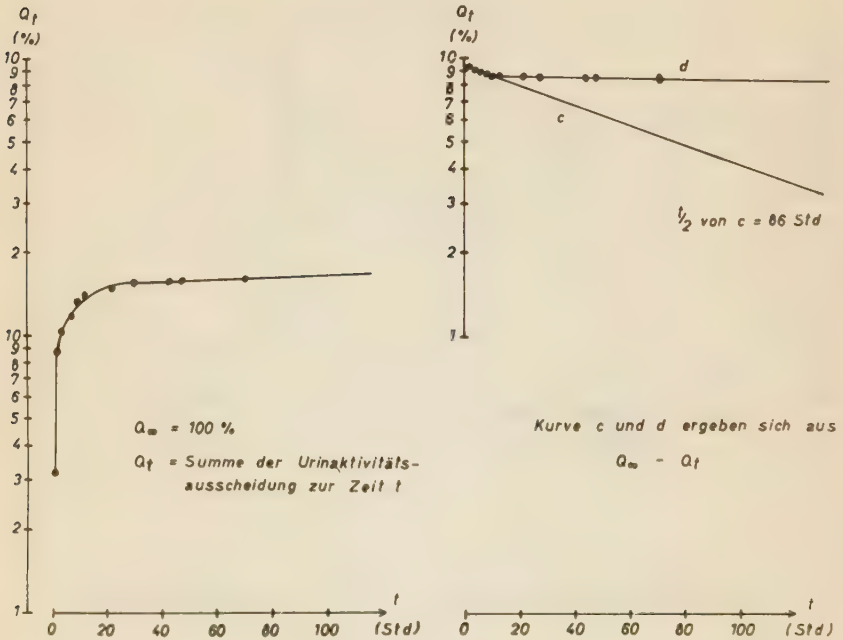


Abb. IV b₂

Berechnung der Halbwertszeit aus der Kurve mit hoher
Eliminationskonstante

Jodaufnahme-Kurve einer jodaviden Struma

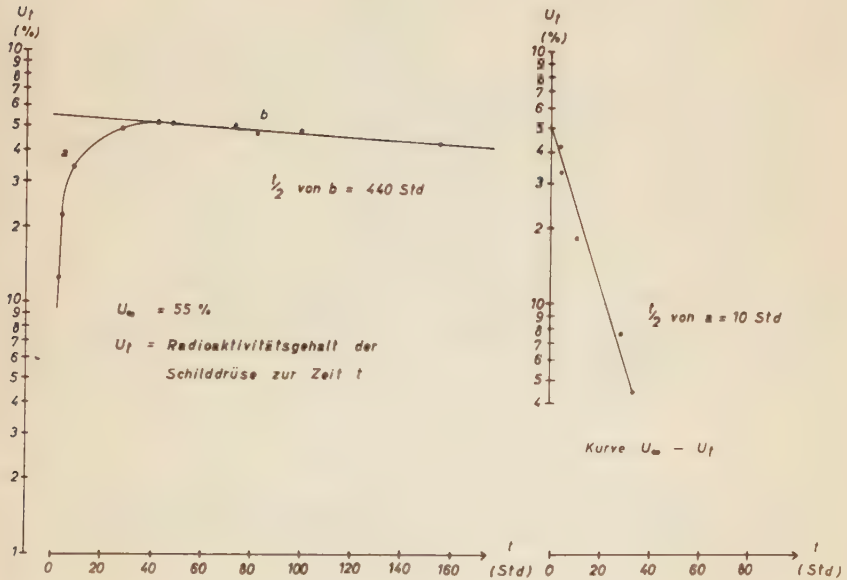


Abb. IV c₁

Berechnung der Halbwertszeit der Aufnahme und Abgabe von
 Jod¹³¹ durch die Schilddrüse

Urinausscheidungskurve eines Patienten mit jodavider Struma

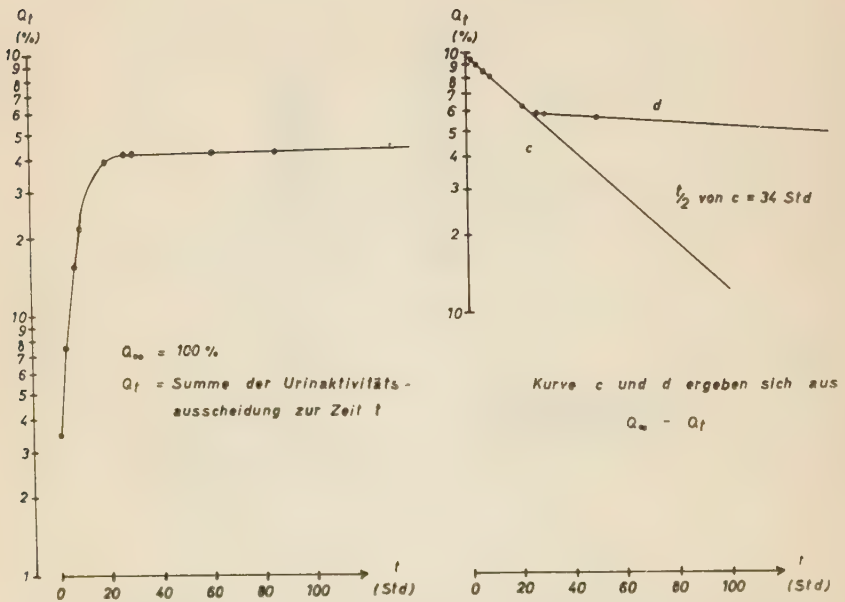


Abb. IV c₂

Berechnung der Halbwertszeit der Aufnahme und Abgabe von Jod¹³¹ durch die Schilddrüse

Jodaufnahme-Kurve einer jodaviden Schilddrüse

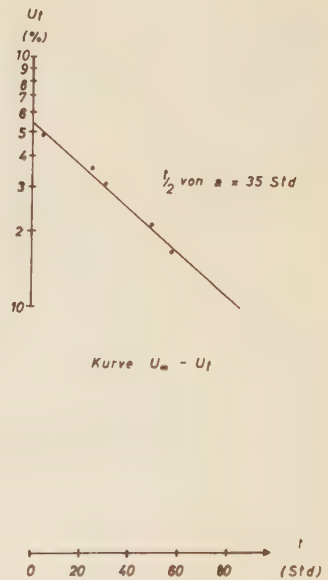
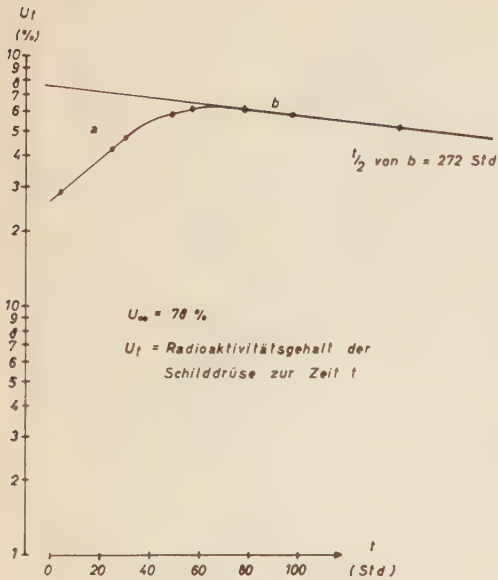


Abb. IV d₁

Berechnung der Halbwertszeit der Aufnahme und Abgabe von Jod¹³¹ durch die Schilddrüse

Urinausscheidungskurve eines Patienten mit jodavider Schilddrüse

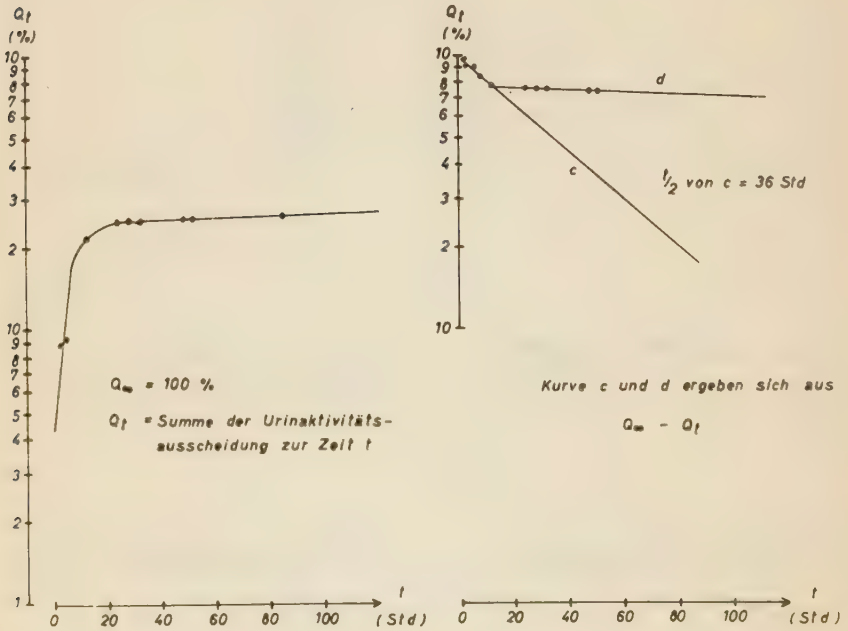


Abb. IV d₂

Berechnung der Halbwertszeit der Aufnahme und Abgabe von
Jod¹³¹ durch die Schilddrüse

Angaben über die Häufigkeit der subjektiven Beschwerden bei Hyperthyreosen, jodaviden Strumen und jodaviden Schilddrüsen. Absolut- und Prozentzahlen (Tab. I)

Diagnose	Anzahl der Pat.	Druckgefühl i. Hals	Herzjagen	Herzstechen	inn. Unruhe, Nervosität, Erregbarkeit	depress. Verstimmung, Angst	Wärmeunträglichkeit, Schweiß	Gewichtsabnahme	Heißhunger	Durchfall	Obstipation	Atemnot	Kraftlosigkeit
Hyperthyreosen mit Struma	19	5 26,1%	13 68,5%	2 10,5%	11 57,8%	1 5,3%	8 42,0%	15 79,0%	5 26,3%	7 36,7%	4 21,9%	8 42,0%	10 52,5%
Euthyreosen mit Struma Jodaufnahme 50-100%	21	4 19,0%	11 52,4%	6 28,6%	11 52,4%	7 33,3%	11 52,4%	2 9,5%	2 9,5%	2 9,5%	5 23,8%	6 28,5%	5 23,8%
Euthyreosen ohne Struma Jodaufnahme 50-100%	16	2 12,5%	9 56,3%	4 25,0%	11 68,7%	7 43,8%	5 37,5%	3 18,7%	-	2 12,5%	8 50,0%	2 12,5%	4 25,0%

Die Häufigkeit, in der die Symptome bei der genannten Zahl der Patienten der einzelnen Gruppen auftraten, ist jeweils unabhängig von den übrigen Symptomen, auf die Gesamtgruppenzahl bezogen.

Mittelwerte von Laborergebnissen von 94 Patienten mit Hyperthyreosen, Euthyreosen mit und ohne Struma und Hypothyreosen (Tab. II)

Diagnose	Anzahl der Pat.	Grundumsatz %	Resp. Quotient	Kreislaufzeit sec.	Cholest. gesamt mg%	Ester mg%	Gesamteiweiß gr%	Albumine rel. %	y-Glob. rel. %	Bromthalein %	Lymphozyten
Hyperthyreosen mit Struma	19	45,8	0,73	12,6	181,5 + 8,6	125	7,3	51,3	19,5 +1,5	6,4	27,3
Euthyreosen mit Struma Jodaufn.	5	22,5	0,72	15,5	224,0 +20,5	-	7,7	54,7	19,6 +2,6	2,8	32,5
40- 60%	23	17,5	0,75	15,4	218,0 +13,5	161	7,8	55,4	19,4 +0,9	3,8	29,1
über 60%	8	22,1	0,78	12,0	223,0 +16,7	97,2	7,6	56,3	16,6 +4,6	4,8	28,4
Euthyreosen ohne Struma Jodaufn.	12	13,3	0,76	21,1	240,0 +45,9	176	7,9	45,5	23,0 +2,8	3,6	26,6
40- 60%	14	17,2	0,73	14,1	246,0 +22,3	151	7,8	54,2	19,4 +0,14	4,3	26,5
über 60%	9	22,8	0,73	11,7	254,0 +15,7	154	7,8	53,8	16,0 +5,4	3,8	25,9
Hypothyreosen	4	12,0	0,74	22,0	366,0	269	-	52	19,9	8,0	37,0

Mittelwerte der Ergebnisse des Radiojodtestes von 94 Patienten über Jodaufnahme der Schilddrüse, Hormonjod, Umwandlungsrate und Urinaktivität in Prozenten der verabfolgten Dosis. (Tab. III)

Diagnose	Anzahl der Pat.	Jodaufnahme in %		Hormonjod in %		Umwandlungsrate in %		Urinvolumen in ccm		Urinaktivität in %	
		24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.
Hyperthyreosen mit Struma	19	57,5	53,4	0,743	1,519 +0,21	94,9 +4,7	93,3	864	831	15,9 +1,2	1,25
Euthyreosen mit Struma Jodaufn.											
10- 40%	5	27,0	38,9	0,064	0,149 +0,06	39,9 +12,4	80,4	799	847	41,6 +12,9	5,31
40- 60%	23	53,4	57,4	0,088	0,125 +0,08	49,7 +4,3	76,7	950	981	26,4 +2,6	1,33
über 60%	8	71,0	77,2	0,033	0,050 +0,01	32,4 +6,4	51,6	669	885	18,6 +2,97	0,60
Euthyreosen ohne Struma Jodaufn.											
10- 40%	12	25,4	30,6	0,063	0,110 +0,03	14,7 +3,9	53,5	878	751	38,0 +4,1	4,96
40- 60%	14	50,0	52,0	0,075	0,136 +0,05	41,3 +5,9	62,8	879	832	30,1 +2,8	1,60
über 60%	9	69,9	70,5	0,075	0,134 +0,03	45,7 +21,8	77,2	869	781	15,0 +5,7	0,49
Hypothyreosen	4	5,0	2,9	0,143	0,07	44,8	35,0	443	811	49,6	14,20

VI. ERGEBNISSE

Die Untersuchungsergebnisse von 94 Patienten, die wegen Schilddrüsenschmerzen ins Isotopenlabor der Würzburger Medizinischen Universitätsklinik kamen, werden mitgeteilt. Aus dem Untersuchungsgut wurden Patienten, denen innerhalb des letzten Jahres Jod oder jodhaltige Kontrastmittel, Schilddrüsenhormone oder Thyreostatika verabreicht worden waren, ausgeschlossen.

Unsere Tabellen enthalten neben den drei Gruppen Hyperthyreosen, Euthyreosen, Hypothyreosen die jodaviden Schilddrüsen mit und ohne Hyperplasie getrennt aufgeführt. Von einer Schilddrüse ohne Hyperplasie sprechen wir, wenn bei Profilbetrachtung die Drüse nicht hervortritt und wenn bei Palpation ihre Konturen innerhalb der normalen Größenordnung zu tasten sind.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß die Hyperthyreosen durch folgende subjektive Symptome charakterisiert waren: Gewichtsabnahme (79%), Herzjagen (69%), Nervosität bzw. innere Unruhe (58%), Kraftlosigkeit (53%), Wärmeunverträglichkeit im Gegensatz zu Schweißausbrüchen bei den Vegetativ-Labilen (42%) und Durchfall in 37%.

Die typischen Symptome der jodaviden Schilddrüsen zeigten sich in Nervosität bzw. leichter Erregbarkeit, Herzjagen, Obstipation, depressiver Verstimmung und Angst; außerdem litten einige unter Schweißausbrüchen, Gefühl des Herzstechens und unter Kraftlosigkeit.

Die jodaviden Strumen unterscheiden sich von den jodaviden Schilddrüsen ohne Hyperplasie nur geringfügig indem sie einige Symptome in höherem, andere in geringerem Prozentsatz angeben, Druckgefühl im Hals und Atemnot waren bei den Strumen häufiger vertreten.

Die Hyperthyreosen unterscheiden sich von der jodaviden durch die Symptome: Starke Gewichtsabnahme, vermehrte Durchfälle und Wär-

menunverträglichkeit.

In Tabelle 2 wurden jeweils die Mittelwerte der Laborergebnisse aufgezeichnet. Bei den Hyperthyreosen war der Grundumsatz mit über 45 % Abweichung vom Sollwert erhöht. Der respiratorische Quotient lag mit einem Mittelwert von 0,73 im Normbereich, das Cholesterin mit 181 mg% an der unteren Normgrenze. Die Kreislaufzeit war mit 12 Sekunden verkürzt; als Normalwerte der damals mit Decholin ausgeführten Kreislaufzeitbestimmung gelten 15-20 Sekunden. Die Gesamteiweißwerte lagen im Normbereich, die Albumine mit 51,3 % an der unteren Normgrenze, die Leberfunktionsprüfung war mit 6,4 % pathologisch (normal bis 5 %).

Die Patienten mit jodavider Schilddrüse (Jodaufnahme von über 60 %) wiesen einen leicht erhöhten Grundumsatz von 23 % und eine verkürzte Kreislaufzeit von 11,7 Sek. auf. Das Cholesterin lag mit 254 mg% im oberen Normbereich. Bei der Blutuntersuchung und der Leberfunktionsprüfung ergaben sich normale Werte. Die Hypothyreosen waren charakterisiert durch einen erniedrigten Grundumsatz, eine verlängerte Kreislaufzeit, erhöhte Cholesterinwerte und eine Lymphozytose.

Die jodaviden Strumen zeigten die gleichen Symptome wie die jodaviden Schilddrüsen ohne Hyperplasie. Von den Euthyreosen unterscheiden sich beide Gruppen durch den leicht erhöhten Grundumsatz und die verkürzte Kreislaufzeit.

Die jodaviden Schilddrüsen und Strumen unterscheiden sich von den Hyperthyreosen durch den Grundumsatz, das Cholesterin und die normalen Leberfunktionswerte. Bei der Bestimmung der Kreislaufzeit ergaben sich bei beiden Gruppen erniedrigte Werte.

Bei den Radiojodtestergebnissen (Tab. III) zeigten die Hyperthyreosen Jodaufnahmewerte von 57,5 % bzw. 53,4 % nach 24 und 48 Stunden.

Das Maximum der Jodaufnahme war nach 48 Stunden also bereits überschritten. Erhöhte Werte ergaben sich bei der Bestimmung des proteingebundenen Jods (0,7 und 1,5 %) und bei der Errechnung der Umwandlungsrate. Unter Umwandlungsrate versteht man den Quotienten aus organischem und gesamtem Jodgehalt des Serums.

Die Messung der Urinvolumina ergab keine Besonderheiten.

Die Bestimmung der Urinaktivitäten zeigte eindeutig erniedrigte Werte, es wurden nur 15,5 % der verabfolgten Radiojoddosis nach 24 Stunden im Urin ausgeschieden.

Die jodaviden Schilddrüsen ohne Hyperplasie zeigten Radiojodspeicherwerte nach 24 Stunden von 69,9 % und nach 48 Stunden von 70,5 %. Hier fand also nach 48 Stunden noch kein Rückgang der Radiojodaufnahme der Schilddrüse statt.

Das proteingebundene Jod war mit 0,08 % und 0,13 % normal, die Umwandlungsrate mit 46 % nach 24 Stunden ebenfalls.

Bei der Messung der Urinaktivitätsausscheidung fanden sich stark erniedrigte Werte (15 %).

Die jodaviden Strumen wiesen ein Hormonjod an der unteren Normgrenze auf (0,05-0,4 %), ebenso eine niedrige Umwandlungsrate. Sie unterscheiden sich von den jodaviden Schilddrüsen ohne Hyperplasie im Radiojodtest kaum.

Die jodaviden Schilddrüsen und Strumen unterscheiden sich von den Hyperthyreosen durch den fehlenden Rückgang der Radiojodspeicherung der Schilddrüse nach 48 Stunden, durch die normalen Hormonjodwerte im Serum und die normale Umwandlungsrate.

Übereinstimmung findet sich in der hohen Jodaufnahme der Schilddrüse und der niedrigen Urinaktivitätsausscheidung, worin sich die Jodaviden wiederum von den Euthyreosen unterscheiden.

Bei den Messungen der Halbwertszeiten aus den Jodaufnahme- und Urinausscheidungskurven, über deren Ausführung schon ausführlich

berichtet wurde, finden sich keine Unterschiede zwischen jodaviden Schilddrüsen mit und ohne Hyperplasie und Euthyreosen. Die Hyperthyreosen dagegen haben eine deutlich verkürzte Halbwertszeit von 5-6 Tagen.

Halbwertszeit des abfallenden Schenkels der Jodspeicherungskurve der Schilddrüsen

Hyperthyreosen	5- 6 Tage
jodavide Struma	11-25 Tage
jodavide Schilddrüse	10-23 Tage
euthyreote Struma	9-17 Tage
euthyreote Schilddrüse	9-20 Tage

Bei der Aufzeichnung der im Urin ausgeschiedenen Radioaktivität erhielten wir Kurven mit 2 verschiedenen Eliminationskonstanten, einer höheren in der Frühphase und einer niedrigen in der Spätphase. Aus den Abbildungen ging hervor, daß der Übergang von der hohen in die niedrige Eliminationsphase stets um den 10 Stundenwert lag.

Die Halbwertszeiten, die sich aus den Kurven mit höheren Konstanten ermitteln ließen, zeigten bei den Hyperthyreosen Werte um 90 Stunden.

Die euthyreoten und jodaviden Strumen, sowie die euthyreoten und jodaviden Schilddrüsen zeigten Halbwertszeiten im Bereich von 20 bis 40 Stunden.

Halbwertszeiten der Aktivitätsausscheidungskurve des Urins in den ersten 10 Stunden

Hyperthyreose	80 - 90 Stunden
jodavide Struma	} 20 - 40 Stunden
jodavide Schilddrüse	
euthyreote Struma	
euthyreote Schilddrüse	

Beziehungen einzelner Radiojodtest-Größen untereinander

Die Meßwerte, die sich bei den einzelnen Patienten aus dem Radiojodtest ergaben, wurden in Koordinatensysteme eingetragen.

Wir verglichen in Abbildung V_1 die Meßwerte, die sich bei der Jodaufnahme der Schilddrüse ergaben, mit denen vom Hormonjod.

Eine deutliche Beziehung zwischen Jodaufnahme und Hormonjod besteht bei Schilddrüsengesunden und Hyperthyreosen. Bei niedriger Jodaufnahme durch die Schilddrüse liegt der Wert für die Hormonjodkonzentration im Serum niedrig, während er mit steigender Jodaufnahme bei den Hyperthyreosen ansteigt.

Bei den jodaviden Schilddrüsen und jodaviden Strumen läßt sich eine solche Abhängigkeit des Hormonjods von der Jodaufnahme nicht feststellen. Hier liegen bei hoher Jodaufnahme, die derjenigen der Hyperthyreosen entspricht oder sie sogar übersteigt, niedrige Hormonjodwerte vor.

Außerdem zeigt die Abb. V_1 , daß durch das Hormonjod, nicht aber durch die Erfassung der Jodaufnahme der Schilddrüse, eine Unterscheidung zwischen Hyperthyreosen und jodaviden Schilddrüsen oder Strumen möglich ist.

Eine Beziehung besteht auch zwischen Jodaufnahme der Schilddrüse und Umwandlungsrate bei den Hyperthyreosen und den Schilddrüsengesunden (Abb. V_2).

Die Umwandlungsrate ist ein Maß für den Anteil des organischen Jods am Gesamtjod. Bei Jodaufnahmewerten der Schilddrüse von unter 40 % bei Schilddrüsengesunden erreicht die Umwandlungsrate höchstens 60 %. Bei allen Hyperthyreosen mit Jodaufnahmewerten von über 80 % liegt sie zwischen 80 und 100 %.

Bei jodaviden Schilddrüsen und Strumen bestehen beide Werte dagegen

unabhängig voneinander. Trotz hoher Schilddrüsenjodaufnahme, die mehr als 50 - 80 % beträgt, streuen die Werte im Bereich von 5 % bis 80 %.

Jodaufnahme der Schilddrüse in Beziehung zum Hormonjod

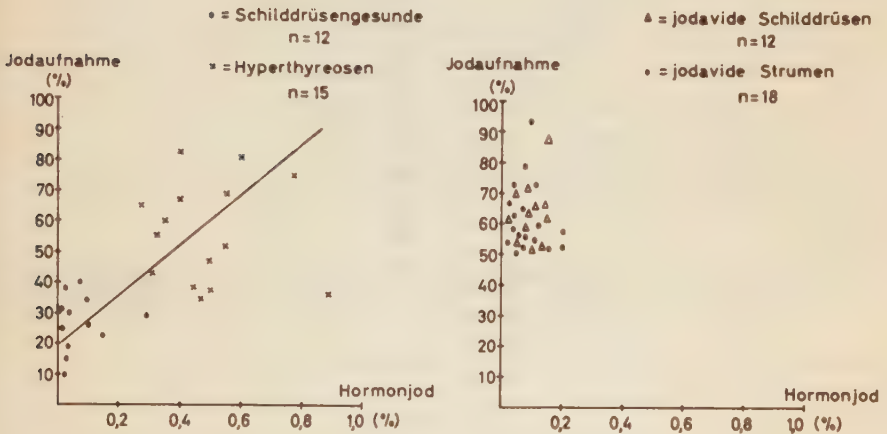


Abb. V₁

Die Ergebnisse werden in Prozenten der verabfolgten Dosis angegeben, 24 Stunden nach peroraler Applikation von radioaktivem Jod-131, bei Schilddrüsen-engesunden, Hyperthyreosen, jodaviden Strumen und jodaviden Schilddrüsen.

Jodaufnahme der Schilddrüse in Beziehung zur Umwandlungsrate

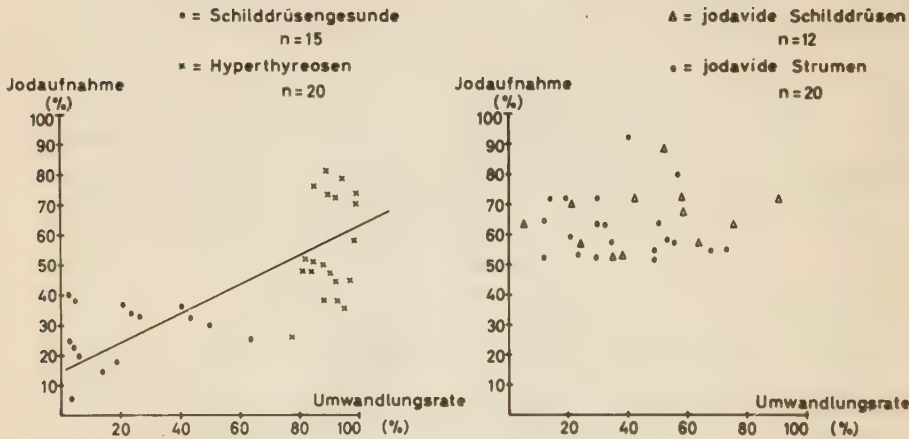


Abb. V₂

Die Ergebnisse werden in Prozenten der verabfolgten Dosis angegeben, 24 Stunden nach peroraler Applikation von radioaktivem Jod¹³¹, bei Schilddrüsengesunden, Hyperthyreosen, jodaviden Strumen und jodaviden Schilddrüsen.

Beim Vergleich der Jodaufnahme der Schilddrüse mit der Urinaktivitätsausscheidung in Abb. V₃ ergibt sich umgekehrt, daß bei erhöhter Aufnahme durch die Schilddrüse die Aktivitätsausscheidung im Urin gering ist. Bei allen Hyperthyreosen, deren Jodaufnahme in einem Bereich von 40 - 90 % liegt, haben wir Urinaktivitäten von unter 20 % gemessen. Eine deutliche Zunahme der Urinaktivitätsausscheidung finden wir erst im Bereich einer Jodaufnahme von unter 40 % bei den Schilddrüsengesunden. Hier beträgt die Ausscheidung im Urin 40 - 60 %, wobei innerhalb dieses Bereiches keine Abhängigkeit zwischen beiden Größen besteht.

Bei den jodaviden Schilddrüsen und Strumen, die durch eine Jodaufnahme von über 50 % charakterisiert sind, ist die Aktivitätsausscheidung erniedrigt, wenn auch nicht in gleichem Ausmaß wie bei den Hyperthyreosen.

Jodaufnahme der Schilddrüse in Beziehung zur
Urinaktivitätsausscheidung

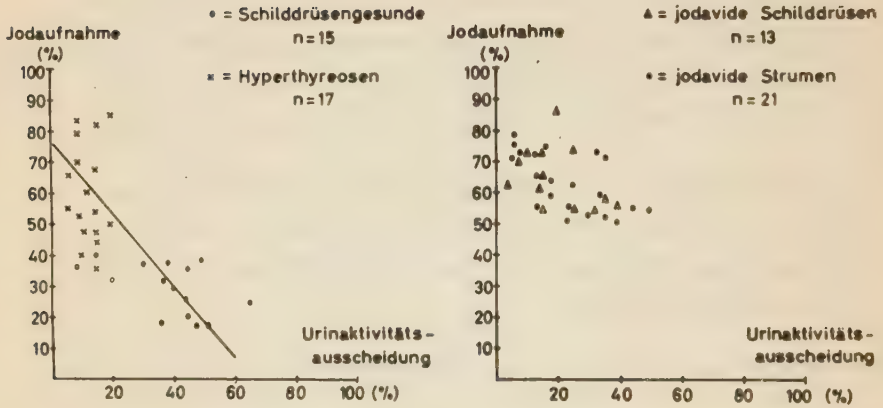


Abb. V₃

Die Ergebnisse werden in Prozentsen der verabfolgten Dosis angegeben, 24 Stunden nach peroraler Applikation von radioaktivem Jod¹³¹, bei Schilddrüsengesunden, Hyperthyreosen, jodaviden Strumen und jodaviden Schilddrüsen.

V. DISKUSSION

In der Literatur werden in Endemie- und Nichtendemiegebieten Strumen, die in 24 Stunden mehr als 55 - 60 % der verabfolgten Jod-131-Dosis speichern, als jodavide bezeichnet (GAUWERKY, KLEIN, BILLION, KÜHNE, HORST).

Sie sind neben diesem gierigen Jodsog durch einen plateauartigen Verlauf der Jodaufnahmekurve der Schilddrüse charakterisiert und durch normale Serumwerte von anorganischem Jod-131. BÖRNER betont bei den jodaviden Strumen die Bedeutung des 2-Stunden-Wertes, der im Hyperthyreosebereich liege.

Einige Autoren, die seit der Einführung des Radiojodtestes in Deutschland über die jodavide Struma berichten, erwähnen, daß ein bestimmter Prozentsatz der Untersuchten keine Zeichen einer Schilddrüsenvergrößerung aufweise.

HENNIG spricht von Hyperthyreoid und findet in 37,2 % keine Struma. Unter den Untersuchten von BERNDT und DEGE sind 13 % der jodaviden Patienten kropffrei.

GAUWERKY nennt diese Gruppe Hyperavide und erwähnt, daß sie nicht unbedingt durch eine Struma gekennzeichnet sein müssen. Bei seinen Patienten findet er 327 Hyperavide ohne und nur 228 mit Struma.

MERTZ schließt aus der vermehrten Jodspeicherung von Untersuchten ohne Kropf, daß im Endemiegebiet auch die gesunde Schilddrüse sich dem Jodmangel anpasse.

Würzburg ist Endemiegebiet (PFLÜGER, WILLER). Hier hat BÖRNER festgestellt, daß das mittlere Schilddrüsengewicht der euthyreoten Drüse auffallend groß ist (65 Gramm). Zwischen Jodaviden und Euthyreosen fand er mittels Scintigraphie signifikante Unterschiede bei der Errechnung der Mittelwerte.

Wir haben unter unseren jodaviden Schilddrüsen einige nicht kropfig veränderte gesehen und versucht zu ermitteln, ob sie sich von den Euthyreosen oder den Strumen unterscheiden oder ob sie eine Zwischenstufe bzw. Übergangsstufe zwischen beiden darstellen. Ferner haben wir uns bemüht, die jodaviden Strumen und Schilddrüsen in ihren klinischen Symptomen, in Labor- und Radiojodtestergebnissen von den Hyperthyreosen klar abzugrenzen.

Unsere Patienten mit jodavider Schilddrüse waren in hohem Prozentsatz durch Symptome charakterisiert, die für eine sogenannte vegetative Labilität sprechen, andererseits auch bei Hyperthyreosen gehäuft auftreten. Die Angaben über Nervosität, Reizbarkeit oder leichte Erregbarkeit, Obstipation, Ängstlichkeit oder depressive Verstimmung wurden in dieser Gruppe häufiger gemacht als bei den Hyperthyreosen und Strumenträgern.

Die Patienten mit jodaviden Strumen unterscheiden sich im Großen und Ganzen in ihrer Symptomatologie nicht von denjenigen mit jodavider Schilddrüse ohne Hyperplasie. Beide Gruppen unterscheiden sich von den Hyperthyreosen durch die fehlenden Symptome: Gewichtsabnahme, Wärmeunverträglichkeit, Durchfall.

Für sie charakteristisch dagegen sind im Gegensatz zur Hyperthyreose: Obstipation, Herzstechen und das subjektive Gefühl des Herzklopfens.

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Symptome, die die jeweiligen Autoren als diagnostisch wertvoll für die Erkennung der Hyperthyreose ansehen, aufgeführt.

Die folgenden Symptome gelten als diagnostisch wertvoll bei den einzelnen Autoren:

	WAYNE	BÖRNER	HENNIG
subjekt. Angaben:	Hitzeempfindlichkeit Gewichtsabnahme Schweiß Heißhunger	Händetremor Hitzeempfindlichkeit Gewichtsabnahme Schweißausbrüche	Hitzeempfindlichkeit Gewichtsabnahme
objekt. Symptome:	Hyperkinet. Bewegung Vorhofflimmern Struma Puls über 90 heiße Hände Schwirren über der Schilddrüse Exophthalmus	Tremor warme Hände Blutdruckamplitude über 60 Puls über 100 Exophthalmus Systolikum	Tachykardie Fingertremor Exophthalmus Augensymptome große Blutdruck- amplitude
	BERNDT	VIGIER	GÜNTHER
subjekt. Angaben:	gleichförmige Sym- ptomatologie bei den subjektiven Be- schwerden bei Euthyreosen und Hyperthyreosen	Gewichtsverlust Erregung, Angst Unruhe Müdigkeit Tremor Durst Herzklopfen Schweiß Thermophobie	Nervosität Wärmeempfindlich- keit Herzklopfen Atemnot Leistungsminde- rung
objekt. Symptome:	EKG-Veränderung Exophthalmus Durchfall Stellwag Blutdruckamplitude über 60 Puls über 100	Tremor Tachykardie warme Haut Gewichtsabnahme Augensymptome Struma nodosa feuchte Haut Haarausfall	Schwirren über der Schilddrüse Augensymptome warme Haut Tremor Tachykardie

Zum Vergleich dazu seien einige Symptome, die in der Literatur als charakteristisch für die Jodavidität gelten, angeführt.

HORST spricht von Leistungsinsuffizienz, Abgeschlagenheit, Kälteempfindlichkeit und Neigung zu Obstipation. Eine leichte Schilddrüsenvergrößerung bestand bei weniger als der Hälfte seiner Untersuchten.

HENNIG fiel auf, daß das Symptom Druckgefühl im Hals öfter als bei Hyperthyreosen angegeben wurde. Über das subjektive Empfinden des Herzklopfens und Herzstechens wurde häufiger geklagt als tatsächlich eine Herzbeschleunigung vorlag. HENNIGs Patienten waren außerdem charakterisiert durch kalte, feuchte Extremitäten, Kälteüberempfindlichkeit, gesteigerte Erregbarkeit und Leistungsinsuffizienz.

FREYSCHMIDT erwähnt neben rein vegetativen Symptomen auch solche, die für eine Hyperthyreose sprechen: Herzsensationen, anfallsweises Auftreten von Angst und Unruhe, Druckgefühl in der Struma, feinschlägiger Tremor, Schweißausbrüche und Obstipation.

Für BERNDT und Mitarb. scheint die Symptomatologie ihrer Probanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Hyperthyreosen, Euthyreosen und Jodaviden erkennen zu lassen.

BÖRNER konnte bei kompensierter Hyperplasie drei Merkmale signifikant vermehrt feststellen: Systolikum, verkürzte Kreislaufzeit und erhöhte Pulsfrequenz. Der Autor weist in Anbetracht dieser drei Symptome auf die im Grunde unaufgeklärte Stellung der kompensierten Hyperplasie innerhalb der einzelnen Schilddrüsenfunktionsgruppen hin.

Andere Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen labiler vegetativer Reaktionslage und labiler Schilddrüsenfunktion (HOFF, VANNOTTI, MERTZ, HENNIG, FREYSCHMIDT, POLICZER).

MANTHEY versucht, das "Hyperthyreoid" von psychologischer Seite gegenüber den echten Thyreotoxikosen und vegetativen Dys-tonien abzugrenzen.

DEGE und BERNDT sprechen von zufälligem Zusammentreffen von Störungen im endokrinen System und im Vegetativum.

GAUWERKY fand bei solchen vermehrt speichernden Euthyreosen keine Bevorzugung einzelner vegetativer Stigmata.

KLEIN lehnt einen Zusammenhang zwischen Jodavidität und vegetativer Labilität ab, da unter seinen Euthyreosen die Anzahl der vegetativ Labilen mindestens ebenso hoch sei. Er sieht vielmehr übereinstimmend mit MERTZ in Gebieten mit exogenem Jodmangel diesen als Grund für die vermehrte Jodaufnahme auch der gesunden Schilddrüse und faßt sie als Anpassung auf.

Allerdings wird in letzter Zeit von einigen Autoren der Jodmangel auch in Endemiegebieten zumindest als alleinige Ursache abgelehnt (BRÜGEL, 1955; NUMBERGER, 1963; TAYLOR, 1954; BÖRNER, 1962; vergl. später).

Neben dem klinischen Bild interessierten uns die Laborergebnisse. Hier waren die Hyperthyreosen charakterisiert durch einen erhöhten Grundumsatz, eine verkürzte Kreislaufzeit und einen Cholesteringehalt, der an der unteren Grenze der Norm lag. Eine Lymphozytose, die von anderen Autoren als charakteristisch angesehen wird, konnten wir nicht feststellen (BANSI, LABHART, BERNDT, VIGIER u. a.). Die jodaviden Schilddrüsen unterschieden sich von den Euthyreosen durch einen leicht erhöhten Grundumsatz, eine verkürzte Kreislaufzeit, Cholesterinwerte an der oberen Normgrenze. Die Gesamteiweißwerte, Albumine, Gammaglobuline und Lymphozyten waren normal.

Die jodaviden Strumen boten Cholesterinwerte im Normbereich, sonst unterschieden sie sich von den jodaviden Schilddrüsen nicht.

Über die Beschleunigung der Kreislaufzeit bei Hyperthyreosen schreibt WOLLHEIM: "Die Beschleunigung entsteht bei diesen Zuständen durch den quantitativ stärkeren Anstieg des Herzminutenvolumens gegenüber der zirkulierenden Blutmenge ... Besonders zu betonen ist, daß diese Beschleunigung der Kreislaufzeit auf 14-18 Sekunden ... bereits bei den leichtesten Basedowoiden ... gefunden wird."

Auch BANSI und BÖRNER beobachten die verkürzte Kreislaufzeit bei Hyperthyreosen.

SUCKOW berichtet über das hohe Herzminutenvolumen und den erniedrigten peripheren Strömungswiderstand.

Bei den jodaviden Strumen mit und ohne Hyperplasie fiel ebenfalls die verkürzte Kreislaufzeit auf.

BÖRNER beschreibt 1963 diese Parallele in der Symptomatik von Hyperthyreose und kompensierter Hyperplasie: Die Kreislaufzeit sei im Mittelwert signifikant verkürzt, die Pulsfrequenz signifikant beschleunigt. Der Grundumsatz, der bei jodaviden Schilddrüsen leicht erhöht war, wird von OBERDISSE durch die Unfähigkeit dieser Patienten sich zu entspannen erklärt.

HENNIG findet bei den Grundumsatzwerten des Hyperthyreoids eine so große Streubreite, daß dieses Untersuchungsverfahren nicht zur Erkennung des Hyperthyreoids dienen könne.

Auch BERNDT und Mitarb. stellen fest, daß der Grundumsatz zur Differentialdiagnose Hinweise geben könne, aber nicht geeignet sei, Zweifelsfälle zu entscheiden.

EIFF dagegen meint, daß die Bestimmung des Grundumsatzes im engeren Sinne, die durch Abzug des energetischen Muskeltonusanteils erfolgt, praktisch die gleiche diagnostische Zuverlässigkeit habe wie der Radiojodtest. Für KLEIN lagen bei Schilddrüsengesunden mit erhöhter Jodaufnahme der Schilddrüse die Grundumsatzwerte stets im Normalbereich.

Das Cholesterin war bei unseren jodaviden Schilddrüsen ohne Hyperplasie leicht erhöht.

HENNIG findet bei seinen Patienten 23 % mit einem Cholesterin-gehalt von über 250 mg%, außerdem stellt er eine geringe Verminderung der Albumine im Elektrophoresediagramm und eine Lymphozytose bei 50 % seiner Hyperthyreoidpatienten fest.

Unsere jodaviden Schilddrüsen unterscheiden sich von den Hyperthyreosen durch Grundumsatz- und Cholesterinwerte an der oberen Normgrenze; eine Lymphozytose konnte bei beiden Gruppen nicht festgestellt werden.

Zur weiteren Klärung der Beziehungen der jodaviden Schilddrüse zu den Strumen und zur Abgrenzung beider Gruppen von den Hyperthyreosen wurde der Jodstoffwechsel der einzelnen Patienten im Radiojodtest verfolgt.

Die Hyperthyreosen zeigten hohe Jodaufnahmewerte der Schilddrüse nach 24 Stunden, einen Abfall der Jodspeicherungskurve nach 48 Stunden, der für eine rasche Hormonproduktion und -inkretion der Drüse spricht, worauf auch das erhöhte Hormonjod nach 24 und 48 Stunden hinweist.

Weitere charakteristische Zeichen waren neben den erhöhten Umwandlungsraten die erniedrigte Urinaktivitätsausscheidung, die durch den vermehrten Jodsog der Schilddrüse erklärt werden kann, der bewirkt, daß sich die Ausscheidung eines großen Teils des anorganischen Jods, das normalerweise sofort ins Serum übergeht, verringert.

Eine leichte Verminderung der Diurese konnten wir bei unseren Hyperthyreosen nicht feststellen (vergl. BECKER, 1960).

Die jodaviden Schilddrüsen waren charakterisiert durch einen Mittelwert der Radiojodaufnahme von 69,9 % nach 24 Stunden und 70,5 % nach 48 Stunden. Sie zeigten also nach 48 Stunden noch keinen

Rückgang der Speicherung. Proteingebundenes Jod und Umwandlungsrate lagen im Normbereich. Bei der Messung der Urinaktivitätsausscheidung fanden sich Werte, die denen der Hyperthyreosen entsprachen.

Die jodaviden Strumen boten leicht erniedrigte Hormonjodwerte, verhielten sich aber sonst wie die jodaviden Schilddrüsen.

Von den Euthyreosen mit und ohne Struma unterscheiden sich die jodaviden Schilddrüsen durch die hohe Jodaufnahme der Schilddrüse und die niedrige Urinaktivitätsausscheidung, von den Hyperthyreosen durch die niedrige Umwandlungsrate und den fehlenden Rückgang der Radiojodspeicherung nach 48 Stunden.

KLEIN und KÜHNE schließen aus Untersuchungen von schilddrüsen-gesunden Personen, die eine maximale Radiojodaufnahme von über 50 % aufwiesen, daß keine gleichsinnigen Beziehungen zwischen Jodid- und Hormonphase bestehen müßten.

Daß bei Hyperthyreosen und Jodaviden trotz des verschiedenen Hormongehaltes im Blut die Urinaktivitätsausscheidungen übereinstimmen, erklärt BECKER folgendermaßen:

"Der Modus der Jodausscheidung durch den Urin wird nicht durch die Höhe des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut bestimmt. Er ist auch nicht abhängig von den Diuresevolumina".

BANSI meint hierzu: Jede Veränderung der Schilddrüsenjodspeicherung habe zwangsläufig eine inverse Veränderung der Nierenjodausscheidung zur Folge.

Die Umwandlungsrate, die eine Aussage über den Anteil des organisch gebundenen Jods am Gesamtjod macht und als Maß für die Geschwindigkeit der Hormonbildung angesehen wird, zeigte bei den Hyperthyreosen die allgemein in der Literatur angegebenen erhöhten Werte (HORST 45-96 %).

Für BANSI ist sie ein Maß für die Schwere der Thyreotoxikose.

Bei unseren jodaviden Schilddrüsen lag die Umwandlungsrate im Normbereich.

VIGIER dagegen fand sie auch bei euthyreoten Personen oft erhöht, wobei nur die Hälfte dieser Euthyreosen eine Struma hatten. Der Autor meint, daß das Fehlen einer erhöhten Umwandlungsrate ein sehr gewichtiges Argument gegen das Vorliegen einer Hyperthyreose sei, daß sie aber nur mit größter Vorsicht als positives Element zugunsten der Hyperthyreosediagnostik verwendet werden dürfe, da sie auch bei Euthyreosen häufig erhöht sei.

Unsere Befunde stimmen im Großen und Ganzen mit denen der anderen Autoren, die die Symptome der Hyperthyreosen und jodaviden Strumen beobachtet haben, überein. (HORST, BANSI, KLEIN, KÜHNE, OBERDISSE, GAUWERKY, BÖRNER, MERTZ, VETTER, FELLINGER, KEIDERLING, FREYSCHMIDT, BERNDT.)

Diagnostische Hinweise erhielten wir auch durch die Bestimmung der effektiven Halbwertszeiten aus den Zeitaktivitätskurven von Schilddrüse und Urin. Unter effektiver Halbwertszeit versteht man die Zeit, die bis zur Reduktion des in der Schilddrüse gestapelten Radiojods auf die Hälfte seines Maximums verstreicht.

Da uns vor allem die Geschwindigkeit der Hormonabgabe aus der Schilddrüse zur Klärung der Ursache der Jodavidität interessierte, bestimmten wir die Halbwertszeit des abfallenden Schenkels der Zeitaktivitätskurve der Schilddrüse.

Wir fanden bei Hyperthyreosen Werte, die um 5 Tage lagen, während sie bei den anderen Patienten das Doppelte oder ein Vielfaches dieses Wertes betrugen. Bei den jodaviden Schilddrüsen ließen sich Halbwertszeiten von über 20 Tagen ausmessen, bei euthyreoten Schilddrüsen und Strumen ergaben sich Schwankungen von 10-20 Tagen.

GÜNTHER und LAUBINGER geben bei Hyperthyreosen in 74 % Halbwertszeiten an, die weniger als 5 Tage betragen, während sie bei Euthyreosen in 52 % der Fälle eine Halbwertszeit von über 7 Tagen verzeichnen.

GAUWERKY weist mit Hilfe einer Abbildung darauf hin, daß die effektive Halbwertszeit bei niedrigem Hormonjodspiegel im Blut größer sei als bei entsprechend höherem Spiegel und daß sie unabhängig von der Jodaufnahme der Schilddrüse sei.

Wir fassen die verlängerte Halbwertszeit bei Jodavidern als einen Hinweis auf eine verzögerte Abgabe der Hormone aus der Schilddrüse auf.

Bei der Aufzeichnung der Urinaktivitäten erhielten wir Ausscheidungskurven mit zwei verschiedenen Eliminationskonstanten, einer höheren in der Frühphase, die darauf zurückzuführen ist, daß das anorganische Jod rasch ins Serum übergeht und im Urin ausgeschieden wird. Die niedrige Konstante der Spätphase wird durch das aus dem extravasalen Jodidraum rückströmende, durch die Niere ausgeschiedene Jod bestimmt, soweit es nicht durch die Schilddrüse aufgenommen wurde.

Aus den Abbildungen geht hervor, daß der Übergang von der hohen in die niedrige Eliminationsphase stets um den 8-10 Stundenwert liegt. Daraus ergibt sich, daß eine Urinanalyse nach 8 oder 10 Stunden bessere Hinweise auf die Schilddrüsenfunktion gibt als die allgemein übliche Messung nach erst 24 Stunden.

ARNOTT und Mitarb. schlagen dreifache Messungen vor, und zwar um den 8 bis 12 Stundenwert, den 12-24 Stundenwert und den 24-48 Stundenwert; denn die betreffenden Autoren haben gefunden, daß die Ausscheidungsrate der Thyreotoxikosen vom Normalwert in den ersten 8-12 Stunden abweicht. Durch die Ermittlung der mathematischen Funktion, der die Urinausscheidung des Radiojods folgt, haben wir die Ursachen für dieses Abweichen in den ersten 8-12 Stunden dargelegt, wir erklären es durch den Übergang aus der hohen

in die niedrige Eliminationsphase um diese Zeit.

Bei der Bestimmung der Halbwertszeiten der Urinaktivitätsausscheidung wichen die Hyperthyreosen mit 80-90 Stunden und die Hypothyreosen mit 16 Stunden erheblich von den jodaviden Strumen und Schilddrüsen sowie von euthyreoten Strumen und Schilddrüsen-gesunden ab. Da wir aus meßtechnischen Gründen die Halbwertszeit aus den Kurven mit hoher Eliminationskonstanten ermittelt haben, erhielten wir damit ein Maß für die Geschwindigkeit der Ausscheidung des anorganischen Jods im Urin. Die Ermittlung der Halbwertszeiten aus den Kurven mit niedriger Konstante hätte Messungen von einigen Wochen erfordert.

Die Geschwindigkeit der Ausscheidung von Jod-131 durch die Niere steht also im umgekehrten Verhältnis zur Jodaufnahme durch die Schilddrüse, da letztere durch ihre hohe Jodaffinität der Niere das Jod vorenthält.

Auch Tabelle V₃ zeigt das spiegelbildliche Verhalten von Urinaktivitätsausscheidung und Jodaufnahme durch die Schilddrüse bei Hyperthyreosen und Schilddrüsen-gesunden. Hier ist eine deutliche Beziehung zwischen beiden Größen festzustellen. Bei den jodaviden Strumen und Schilddrüsen kommt diese Beziehung nicht klar zum Ausdruck, da wir bei diesen trotz hoher Jodaufnahme u. a. auch Urinaktivitäten messen konnten, die im Normbereich lagen. Bei der Berechnung der Mittelwerte fanden sich jedoch Ergebnisse, die denen der Hyperthyreosen entsprachen. Wir schlossen daraus auch bei jodaviden Schilddrüsen und Strumen auf eine Abhängigkeit der Urinausscheidung von der Jodaufnahme der Schilddrüse.

In Abb. V₁ ergibt sich eine Beziehung zwischen Hormonjod und Jodaufnahme der Schilddrüse bei Hyperthyreosen und Schilddrüsen-gesunden, bei den Jodaviden fehlt sie.

Es finden sich hier also wie bei KLEIN und MERTZ "keine gleichsinnigen Beziehungen zwischen Jodidphase einerseits und Hormon-

phase andererseits".

Aus Abbildung V₂ ergibt sich ebenfalls eine Beziehung zwischen Jodaufnahme und Umwandlungsrate bei Hyperthyreosen und Euthyreosen, die bei den Jodaviden fehlt. Hier ist demnach die Hormonbildung - unabhängig von der Jodzufuhr - gering.

In der verlängerten Halbwertszeit der Jodaviden sahen wir ebenfalls einen Hinweis auf eine verzögerte Abgabe der Hormone aus der Drüse, was auch aus der Umwandlungsrate, die an der unteren Normgrenze liegt, geschlossen werden kann, da sie als Maß für die Geschwindigkeit der Hormonbildung angesehen wird.

Die verzögerte Abgabe der Hormone aus der Schilddrüse findet durch REINWEIN und KLEIN (1962) folgende Erklärung: Die Autoren untersuchten euthyreote Strumen im Jodstoffwechsel, markierten die Jodverbindungen vor der Strumektomie und analysierten im Operationspräparat die chemischen Jodfraktionen und die markierten Jodverbindungen mittels Säulen- und Papierchromatographie. Sie fanden bei jodaviden Strumen verminderten Thyroxin- und Trijodthyroningehalt bei normalem Anteil an Monojodtyrosinen. Die Autoren schließen daraus auf eine Störung der Jodisation an der Stelle der Jodtyrosinkoppelung, sie nehmen also die gleiche aber unvollständige Störung an, die STANBURY 1955 bei Kretins beobachtete (vergl. MORRIS, DIMITRIADON, FRASER).

Über die Ursache der Jodavidität und der Strumenentwicklung gilt bisher in der Literatur folgende Theorie als allgemein anerkannt: Der auslösende Faktor ist ein Mangel an Schilddrüsenhormon in der Peripherie und im Blut, er führt zur vermehrten Ausschüttung von Schilddrüsenstimulierendem-Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen (GREER, YAMADA, STURM).

Das Thyreotropin regt die Schilddrüse zu vermehrter und beschleunigter Hormonsynthese an, deren Voraussetzung wahrscheinlich

zunächst nur eine gesteigerte Jodaufnahme der Drüse ist.

Nach REINWEIN ist die vermehrte Hormonsynthese nur durch eine Hyperplasie des Drüsengewebes zu erreichen.

Andere Autoren sprechen von zwei Faktoren des Hypophysenhormons, einem sekretionsfördernden und einem proliferationsfördernden (FREYSCHMIDT, BANSI, VANNOTTI, KLEIN).

Wegen der Ursachen des Hormonmangels werden mehrere Mechanismen diskutiert:

- I. Gesteigerter Hormonbedarf der Peripherie durch
 - a) herabgesetzte Ansprechbarkeit der Peripherie auf die Schilddrüsenhormone (Syndrome of Metabolic Insufficiency, MORTON, TITTLE).
 - b) gesteigerter Hormonbedarf in Zeiten endokriner Umstellungen (REINWEIN, BRÜGEL, FREYSCHMIDT).
- II. Ungenügender Hormonaufbau in der Schilddrüse.
 - a) genetische Hormonbildungsstörungen
 - b) Jodmangel.

Zu II a):

Allgemein bekannt sind heute fünf genetische Hormonbildungsstörungen:

1. Unvermögen der Drüse, Jodid anzureichern (STANBURY, 1960).
2. Störung der Jodidoxydation (STANBURY, 1956; KÖNIG, 1964).
3. Ungenügende Koppelung von Jodtyrosinen zu Jodthyronin (STANBURY, 1956; DIMITRIADON und FRASER, 1961).
Diese Störung wurde auch bei Euthyreosen gefunden (REINWEIN, KLEIN, PITT-RIVERS, MORRIS).

REINWEIN schließt hieraus, daß im Gegensatz zum Kretin die Hormonsynthese noch nicht vollständig geblockt sei und noch ausreiche, um die euthyreote Stoffwechsellage aufrecht zu erhalten.

4. Dejodase-Defekt (STANBURY, KUSAKABE u. Mitarb.).
5. Protease-Defekt; die Freisetzung der Hormone aus dem Thyreoglobulinverband ist gestört, da die Proteasen fehlen (REINWEIN, KLEIN 1963).

Zu IIb):

Für den ungenügenden Hormonaufbau durch Jodmangel wird

1. vermindertes Nahrungsjodangebot verantwortlich gemacht (HORST, STANBURY, BANSI, VETTER, FELLINGER, MERTZ, EICHHORN, VANNOTTI, DE LUCA, FOLLIS u. a.).
2. eine Störung der Jodresorption durch strumigene Substanzen (s. b. REINWEIN 1963) oder durch Kalziumkarbonate.

Dem exogenen Jodmangel wird in letzter Zeit geringere Bedeutung beigemessen (BRÜGEL, HENNIG) als vielmehr dem Kalziumgehalt des Wassers (WILLER 1930, TAYLOR 1954, BÖRNER 1962, NUMBERGER 1963).

BÖRNER hält eine Störung der Resorption des organisch gebundenen Jods im Darmtrakt für wahrscheinlich infolge einer Bildung von schwer löslichen Kalziumsalzen. Auf einen Zusammenhang zwischen Trinkwasserhärte und Kropfhäufigkeit hat auch WILLER (1930) schon hingewiesen.

- III. Als auslösende Faktoren der Jodavidität und der Kropfentstehung seien schließlich noch Störungen der Transportproteine erwähnt (TANAKA 1959)

IV. und Fehlsteuerungen der Hypophysen-Schilddrüsenachse
(BANSI), bzw. Regulationsstörungen im Endokrin-Vegetativen-System (HOFF, VANNOTTI, HENNIG).

Aus unseren Ausführungen geht hervor, daß über viele mögliche Ursachen der Jodavidität diskutiert wird. HENNIG schließt daraus, daß auch für die Therapie eine gewisse Polypragmasie nicht zu umgehen sei.

BERNDT und Mitarb. konnten durch Jodbehandlung eine Normalisierung des Radiojodtestes feststellen, dazu eine Verkleinerung des Halsumfanges. Sie fanden jedoch keine Besserung der klinischen Symptome, hierfür werden sedierende und physikalische Maßnahmen empfohlen.

GRAB und OBERDISSE sahen Erfolge mit Sedativa bei Strumenträgern mit vegetativen Symptomen.

FREYSCHMIDT (1960) schlägt Reserpin und Phenothiazinpräparate vor.

STUMPF erzielte bei Reserpintherapie leicht hypothyreote Effekte. BÖRNER ist der Ansicht, daß die strumigene Wirkung der Kalziumverbindungen auch durch Jod kompensiert werden könne, indem er auf die erfolgreiche Jodprophylaxe der Schweiz hinweist.

KÜHNE stellte bei Behandlung mit Dijodtyrosin sowohl eine Senkung der erhöhten Jodaufnahme als auch eine Besserung der vegetativen Begleitsymptome fest.

KLEIN (1960) empfiehlt Trijodthyronin und Proprionanaloge, da sie zur Deckung des Hormonbedarfs der Körperperipherie gut geeignet seien.

STÖTTER machte gute Erfahrungen mit L-Trijodthyronin bei gleichzeitigen Jodgaben; HIGGENS empfiehlt bei Strumen mit hoher Radiojodaufnahme nach 10 Min. eine mehrjährige Therapie mit L-Trijodthyronin.

Wir möchten bei jodaviden Schilddrüsen ohne Hyperplasie eine Jodprophylaxe vorschlagen (s. später).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Jodavidität wahrscheinlich durch einen Hormonmangel der Peripherie bedingt ist, über Vermittlung des Thyreotropins des Hypophysenvorderlappens entsteht und als Kompensationsmechanismus aufzufassen ist. Inwieweit der Hormonmangel peripher verursacht ist oder durch Störungen in der Schilddrüse selbst, durch Jodmangel bzw. Hemmung der Jodresorption oder durch Störungen im endokrin-vegetativen System ist noch nicht geklärt.

Aus unseren Ergebnissen geht soviel hervor, daß die jodaviden Schilddrüsen ohne Hyperplasie sowohl in den klinischen Symptomen als auch in den Labor- und Radiojodtestergebnissen mit den jodaviden Strumen übereinstimmen. Von den Euthyreosen unterscheiden sie sich in Radiojodtest- und Laborergebnissen.

Da, wie oben erwähnt, die Jodavidität wahrscheinlich durch einen Hormonmangel in der Peripherie hervorgerufen wird, weil bei niedrigem Hormonblutspiegel über die Vermittlung des Thyreotropins die Jodaufnahme der Schilddrüse gesteigert wird, und da die jodaviden Schilddrüsen die gleichen Symptome wie die jodaviden Schilddrüsen zeigen, möchten wir annehmen, daß die jodavide Schilddrüse ohne Hyperplasie eine Vorstufe zur jodaviden Struma darstellt und nicht, wie auch diskutiert wird, daß die Jodavidität auf Grund der Massenzunahme des Jodraumes der Schilddrüse zu erklären ist (BANSI).

In Endemiegebieten ist die Jodavidität meist durch prophylaktische Jodgaben zu beheben; falls nach einigen Wochen keine Besserung der vegetativen Beschwerden einsetzt, statt dessen eine Vergrößerung des Halsumfangs bemerkbar wird, ist die Jodavidität auf Hormonmangel zurückzuführen und mit Hormonpräparaten zu behandeln.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

94 Patienten wurden im klinischen Bild, in ihrem Verhalten beim Radiojodtest und anderen Labortests beobachtet, die Ergebnisse tabellarisch aufgezeichnet. Ausschlaggebend für die Einteilung der Tabellen war die Jodaufnahme der Schilddrüse der einzelnen Patienten. So ergaben sich folgende Gruppen:

Hyperthyreosen, euthyreote Strumen, jodavide Strumen, euthyreote Schilddrüsen und jodavide Schilddrüsen.

Die jodaviden Schilddrüsen fielen durch gleichzeitiges Auftreten von pathologischen vagotonen und sympathicotonen Symptomen auf, außerdem durch leicht erhöhte Grundumsatzwerte, verkürzte Kreislaufzeit und leicht erhöhte Cholesterinwerte. Im Radiojodtest zeigte sich eine erhöhte Jodaufnahme der Schilddrüse, ein plateauartiger Verlauf der Jodspeicherungskurve der Drüse, ein normales bis leicht erniedrigtes Hormonjod und niedrige Urinaktivitätsausscheidungen, die im Hyperthyreosebereich lagen. Die Halbwertszeit des von der Schilddrüse aufgenommenen Jods war verlängert.

Die jodaviden Schilddrüsen ohne Hyperplasie zeigten in allen Ergebnissen praktisch eine Übereinstimmung mit den jodaviden Strumen, während sie sich von den Euthyreosen in den Laborergebnissen und im Radiojodtest zum Teil unterschieden.

Die Möglichkeit einer Früherfassung dieser jodaviden Schilddrüsen ohne Hyperplasie und prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung der Entwicklung einer Struma werden kurz erörtert.

Herrn Privatdozent Dr. med. G. Becker möchte ich für seine wertvollen Anregungen und die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit besonders danken.

Herrn Professor Dr. med. K. W. Schneider danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Herrn Professor Dr. med. E. Wollheim erlaube ich mir für die Übernahme des Korreferates Dank zu sagen und für die Möglichkeit, an seiner Klinik arbeiten zu können.

LITERATURVERZEICHNIS

- ARNOTT, D. G.,
EMERY, E. W.,
FRAZER, R.,
HOBSON, Q. J. G. Urinary Excretion of Radioactive Iodine
as a Diagnostic Test in Thyroid Disease.
Lancet 460-464 (1949)
- BANSI, H. W. Aus: Künstliche Radioaktive Isotope
in Physiologie, Diagnostik und Therapie.
Springer-Verlag 1961
- Krankheiten der Schilddrüse.
Aus: Handbuch der Inneren Medizin VII/1,
Springer-Verlag 1955
- Hypothyreosen, Strumen, Thyreoiditiden.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66, 103, 1960
- Radiojod und Schilddrüsendiagnostik.
Mat. Med. Nordmark
Sonderdruck 625-644, 1963
- Arbeitsstoffwechsel und Kreislauf bei
endokrinen Erkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 347-350, 1929
- BANSI, H. W.,
ARNAL, M. L.,
BRÜGGEMANN, G.,
ZIELINSKI, G. Kritisches zur Radiojoddiagnostik der
Schilddrüsenkrankheiten. Wie manife-
stiert sich klinisch eine erhöhte Jod-
gier der Schilddrüse bei normalem Hor-
monumschlag?
Münch. Med. Wschr. 410, 1957
- BARGMANN, W. Das Zwischenhirn-Hypophysensystem.
Springer 1954
- BECKER, G. Diskussionsbemerkung zum Vortrag
von Freyschmidt, P.: Klinische Diffe-
renzierung der Schilddrüsenhyperplasie.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66, 331, 1960
- BILLION, H.,
KÜHNE, P. Der Wert verschiedener Radiojodtestver-
fahren für die Differentialdiagnostik von
Schilddrüsenfunktionsstörungen.
Z. klin. Med. 152, 411, 1954

- BÖRNER, W. ^{131}J -Trijodthyronin-in vitro-Test in der Schilddrüsendiagnostik.
Med. Welt 1964, 832
- Über Beziehungen zwischen Gewicht und Funktion der Schilddrüse.
Med. Welt 42, 1962
- Blutdruck, Puls und Kreislaufzeit bei den einzelnen Funktionsstörungen der Schilddrüse.
Radioisotope in der Endokrinologie, Sonderdruck
- Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.
Med. Welt, 284, 18-25, 1965
- BRÜGEL, H. Erhöhte Jodidgier der Schilddrüse ohne Thyreotoxikose.
Dtsch. Med. Wschr. 80, 1305, 1955
- CHARCOT, J. M. Mémoire sur une affection etc.
Gaz. méd. Paris 583, 1856
- CHAIKOFF, I. C. Failure of the Dinitrophenol-induced Fall in Plasma Protein-Bound Iodine...
Endocrinology 49, 613, 1951
- DEGE, H. Die aktive Hyperplasie der Schilddrüse.
BERNDT, H., ERNST, H. Dtsch. Ges. Wes. 19, 1937-45, 1964
- DIMITRIADON, A., Abnormalities of Iodine Transfer within the
FRASER, R. u. Mitarb. Thyroid Gland in non-toxic Goiter.
zitiert nach Numberger
- EICHHORN, O. Die Problematik der Schilddrüsenfunktionsprüfungen mit Radiojod in Jodmangelgebieten.
Schweiz. Med. Wschr. 37, 879, 1955
- V. EIFF, A. W. und Extrathyreoidale Einflüsse auf den Grundumsatz.
Mitarb. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 66, 331, 1960
- EMRICH, D. Die intrathyreoidalen Jodfehlverwertungen.
Med. Klinik 59, 1409, 1964

- KEIDERLING, W. Zur Funktions- und Lokalisationsdiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod unter Berücksichtigung der Verhältnisse im endemischen Kropfbiet.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 70, 840, 1964
- KENDALL, E. C. The Isolation on Crystalline Form of the Compound Containing Iodine which Occurs in the Thyroid.
Trans Assoc. Amer. Physicians 30, 420, 1915
- KLEIN, E. Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen.
Thieme-Verlag 1960
- Der normale und pathologische Umsatz von Schilddrüsenhormonen in der Körperperipherie.
Klin. Wschr. 1962
- Schilddrüsenfunktion und Jodstoffwechsel.
Der Internist, Sonderdruck, 1963
- KLEIN, E.,
BERGHOFF, A. Der Einfluß von Thyroxin, Trijodthyronin und trijodierten Hormonmetaboliten auf den peripheren Thyroxinumsatz des Menschen.
Radioakt. Isotope in Klinik u. Forschg., 1960, 328
- KLEIN, E.,
REINWEIN, H. Der Einfluß des anorganischen Blutjods auf die gesunde Schilddrüse und die blande Struma.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 67, 342, 1962
- KLEINSORGE, H.,
KLUMBIES, G.,
CORRENS, H. J.,
DRESSLER, E.,
VOLKNER, E. Beziehung zwischen Schilddrüse, Herz und Angst.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66, 385, 1960
- KÖNIG, M. P. und
Mitarb. Familiäre, kongenitale Störung der Schilddrüsenhormonsynthese.
Schweiz. Med. Wschr. 94, 319, 1964

- KÜHNE, P. Die Behandlung der kompensierten Hyperplasie der Schilddrüse mit intravenösen Dijodtyrosin-Gaben. *Ärztl. Forsch.* 40, 239, 1960
- KÜHNE, P., KROLOWSKI, E. Zur Differentialdiagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen und vegetativen Neurosen. *Ärztl. Wschr.* 11, 1137, 1956
- KUSAKABE, J. und Mitarb. Thyroidal Deiodination Defect in three Sisters with simple Goiter. *J. Clin. Endocr.* 24, 456, 1964
- KUSCHKE, H. J. und Mitarb. Über den Aktivitätszustand des sympathischen Nervensystems bei Thyreotoxikosen. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 66, 387, 1960
- LABHART, A. Klinik der Inneren Sekretion. Springer 1957
- LEMARCHAND-BERAUD, Th., SCAZZIGA, B. R., VANNOTTI, A. Etude de la Thyréostimuline plasmatique dans les Affections Thyreoidiennes. *Schweiz. Med. Wschr.* 96, 718, 1966
- DE LUCA, F. und Mitarb. Iodine Deficiency in two Endemic Goiter Areas of Central and Southern Italy. *J. Clin. Endocr.* 26, 393, 1966
- MANTHEY, H. G., DROSTE, R. Das Hyperthyreoid als psychosomatisches Problem. *Med. Klinik*, 39, 1698, 1957
- MARTIUS, C., BIELING, H., NITZ-LITZOW, D. Vergleich der Wirkung von Thyroxin auf den Grundumsatz und die Atmungskettenphosphorylierung. *Biochem. Zeitschr.* 327, 163, 1955
- MARTIUS, C. Die oxydative Phosphorylierung und ihre hormonelle Steuerung. *Klin. Wschr.* 223, 1957
- MERTZ, D. P., SARKISSIAN, H. Über das Verhalten endogener Jodstoffwechselgrößen bei Patienten in verschiedenen Stadien eines chronischen nutritiven Jodmangels. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 209, 1-19, 1963

- MERTZ, D. P.,
MEIGEN, B. Der diagnostische Wert des Zweiphasen-
Radiojodtests in endemischen Kropfgebieten.
Med.Klinik, 61, 411, 1966
- MOEBIUS, P. J. Die Basedow'sche Krankheit.
In: Nothnagels Handbuch der Spec. Pathologie und Therapie 1896
- MORRIS, J. H. Defective Coupling of Iodotyrosine in
Familial Goiters.
Arch.Int. Med. 114, 417, 1964
- MORTON, J. H. Sodium Liothyronine in Metabolic Insufficiency Syndrome and Associated Disorders.
J. Amer. Med. Ass. 165, 531, 1958
- NUMBERGER, J. Zur Problematik der Jodhyperavidität der
Schilddrüse.
Ärztl. Forschung 1963
- OBERDISSE, K. Die Hyperthyreose.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66, 56, 1960
- Anorg. Jod oder Hormonjod in der Behandlung
des Rezidivkropfes.
Wien.med. Wschr. 113, 829, 1963
- PEZOLD, F. A. Untersuchungen über die Wirkung von
Schilddrüsenhormonen usw.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 69, 396, 1963
- PFLÜGER, H. Verbreitung des Kropfes in Europa.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 180, 212, 1951
- PITT-RIVERS, R. Physiological Activity of the Acetic-Acid
Analogues of some Iodinated Thyronines.
Lancet, I, 235, 1953
- Iodine Metabolism in the Thyroid Gland
of the Rat.
Biochem. J. 82, 108, 1962
- PITT-RIVERS, R. und A Chromatographie Studie of Thyroidal
Mitarb. Iodine Metabolism in Nontoxic Nodular
Goiter.
J. Clin. Endocr. 17, 1313, 1957

- REINWEIN, D. Über die Pathogenese der Struma.
Dtsch. Med. Wschr. 52, 2493, 1963
- REINWEIN, D.,
KLEIN, E. Die Zusammensetzung der jodhaltigen
Verbindungen und ihre Beziehung zum
Jodumsatz in euthyreoten Strumen.
Acta Endocr. (Kbh) 41, 584, 1962
- Eine besondere Form von Jodfehlverwer-
tung bei sporadischem Kretinismus.
Schweiz. Med. Wschr. 93, 1213, 1963
- SCHALLY, A. O. Störung und Regulation des Cholesterin-
stoffwechsels.
Zschr. Klin. Med. 128, 365, 1938
- SCHMEISSER, K. Allgemeine physikalische, chemische und
biologische Grundlagen. Aus: Künstliche
Radioaktive Isotope in Physiologie, Dia-
gnostik und Therapie.
Springer, 1961
- SCHNEIDER, M.,
REIN, H. Physiologie des Menschen.
Springer, 1964
- STANBURY, J. B. und
Mitarb. The Metabolism of Iodine in two Goitrous
Cretins compared with that in two Patients
receiving Methimazole.
J. Clin. Endocr. 15, 54, 1955
- Genetic and Environmental Factors in
Cretinisme.
J. Clin. Endocr. 16, 1522, 1956
- Congenital Hypothyroidism with Goiter.
Absence of an Iodide-concentrating
Mechanism.
Lancet, 28, 1162, 1960
- STÖHR, J. B. und
Mitarb. Lehrbuch der Histologie und der mikro-
skopischen Anatomie des Menschen.
Fischer 1963
- STÖTTER, G. Die Schilddrüsenhormone in der Therapie.
Dtsch. Med. J. 15, 661, 1964
- STUMPF, W. E. und
Mitarb. Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion
durch Psychopharmaka.
Acta Neurol. Wien 26, 459, 1964

WOLLHEIM, E.,
LANGE, K.

Die Kreislaufzeit und ihre Beziehung zu
anderen Kreislaufgrößen.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 134, 1931

YAMADA, I.,
GREER, M. A.

Studies on the Mechanism of Hypothalamic
Control of Thyreotropin Secretion.
Endocrinology 64, 559, 1959

LEBENS LAUF

Am 7. Oktober 1940 wurde ich als die zweite Tochter des Diplom Volkswirtes Dr. Friedrich Bergmann und seiner Ehefrau Irene, geb. Schäfer, in Hilden im Rheinland geboren. Dort wurde ich im Jahre 1947 eingeschult.

1950 kehrte mein Vater aus russischer Kriegsgefangenschaft zurück, und wir zogen nach Velbert im Rheinland. Von 1951 bis 1960 besuchte ich dort das Städtische Mädchengymnasium, wo ich im Jahre 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Sommersemester 1960 ab studierte ich Medizin an der Universität Köln, wo ich im Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nachdem ich im Sommersemester 1962 an der Universität Freiburg studiert hatte, beendete ich mein Studium in Würzburg, wo ich im Dezember 1965 das Medizinische Staatsexamen bestand. Seit Januar 1966 bin ich als Medizinalassistentin an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Friedel Bergmann

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143